



Universidad de Valparaíso  
Facultad de Medicina  
Escuela de Kinesiología

---

**“EFECTOS DE LA MUSICOTERAPIA SOBRE LA  
SINTOMATOLOGÍA PSICOLÓGICA-CONDUCTUAL Y  
COGNITIVA EN PACIENTES CON TRASTORNO  
NEUROCOGNITIVO MAYOR: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA  
SISTEMÁTICA”**

**Seminario de título para optar al grado de licenciado en kinesiología**

**AUTOR: MARÍA FERNANDA JACCARD DEL CANTO**

**PROFESOR GUÍA: Juan Rojas Montero, MSc, MDU.**

**Escuela de Kinesiología**

**Facultad de Medicina**

**Universidad de Valparaíso**

Valparaíso – Chile

2017





Universidad de Valparaíso  
Facultad de Medicina  
Escuela de Kinesiología

---

**“EFECTOS DE LA MUSICOTERAPIA SOBRE LA  
SINTOMATOLOGÍA PSICOLÓGICA-CONDUCTUAL Y  
COGNITIVA EN PACIENTES CON TRASTORNO  
NEUROCOGNITIVO MAYOR: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA  
SISTEMÁTICA”**

**Seminario de título para optar al grado de licenciado en kinesiología**

**AUTOR: MARÍA FERNANDA JACCARD DEL CANTO**

**PROFESOR GUÍA: Juan Rojas Montero MSc, MDU.**

**Escuela de Kinesiología**

**Facultad de Medicina**

**Universidad de Valparaíso**

Valparaíso – Chile

2017

## DEDICATORIA

*A Dios, por su amor eterno y fuerzas inagotables.*

*A mi papá Rodrigo, a mi mamá Fabiola y mi hermano Matías, por su amor y apoyo incondicional, además de la enorme sabiduría con la que me han guiado a través de ese proceso que llamamos vida.*

*A mis abuelos Manuel, José Miguel, Julia y Maria Ester, quienes me han acogido en todos los momentos difíciles.*

*A mi hija Ema, por darle sentido a mi vida.*

*A mi profesor Juan Cristian, por su disponibilidad para ayudarme con todo lo que he necesitado, y su gran calidad humana.*

Maria Fernanda Jaccard Del Canto

## ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN .....	1
2	MARCO TEORICO.....	5
2.1	Trastorno neurocognitivo Mayor .....	5
2.1.1	Demencias .....	6
2.1.2	Tipos de Demencias.....	7
2.1.3	Prevalencia de las demencias.....	9
2.1.4	Envejecimiento y demencia.....	10
2.1.5	Diagnóstico de las demencias.....	14
2.1.6	Manifestaciones clínicas de las demencias.....	15
2.1.7	Enfermedad de Alzheimer.....	17
2.1.8	Fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer.....	19
2.1.9	Demencia Vascular .....	27
2.1.10	Fisiopatología de Demencia vascular.....	28
2.1.11	Factores de riesgo de las demencias.....	31
2.1.12	Factores Protectores de las demencias .....	32
2.1.13	Tratamiento farmacológico de las demencias .....	34
2.1.14	Terapia no farmacológica.....	37
2.1.15	Tipos de terapias no farmacológicas.....	39
2.2	Musicoterapia .....	41
2.2.1	Definición .....	41
2.2.2	Aplicación de la musicoterapia.....	43
2.2.3	Efectos terapéuticos de la musicoterapia.....	46
3	OBJETIVOS .....	49
3.1	Objetivo general.....	50
3.2	Objetivos específicos.....	50
4	MATERIALES Y METODOS .....	51
4.1	Estrategias de búsqueda .....	51
4.2	Criterios de aceptación temáticos.....	52

4.3	Criterios de aceptación metodológicos .....	52
4.4	Calidad metodológica .....	54
4.5	Recopilación de datos de los artículos .....	55
5	RESULTADOS DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA BIBLIOGRÁFICA .....	56
5.1	Artículos analizados.....	56
5.2	Calidad metodológica de los artículos (Ver Tabla 3). .....	66
6	DISCUSIÓN .....	68
7	CONCLUSIÓN .....	76
8	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	78

### ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Esquema conceptual de la estrategia de búsqueda y sus resultados	53
-----------	--	----

### ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1.	TNF clasificados por afectados (Fundación Maria Wolff, 2010).....	40
Tabla 2.	Grado de recomendación para las terapias no farmacológicas (Fundación Maria Wolff, 2010).....	41
Tabla 3.	Análisis de la calidad metodológica de los artículos. ....	66

## ABSTRACT

Major neurocognitive disorder is actually considered a big public health problem, due to population aging, a significant increase in the incidence and prevalence of dementias worldwide is expected. Music therapy is a non-pharmacological therapy that is on the rise to try to control the psychological-behavioral and cognitive symptomatology of patients with dementia. However, there is a lack of updated evidence available to analyze the effectiveness of music therapy in these patients.

*Objective:* The aim of this study was to determine, through a bibliographic review between 2012 and February 2017, whether music therapy interventions are effective in reducing the psychological-behavioral and cognitive symptoms of patients with major neurocognitive disorder.

*Design:* systematic review

*Methodology:* A bibliographic search was performed in the following electronic databases: PUBMED, Springer, Wiley Online Library and Science Direct, with the keywords "Music" "Therapy" "Dementia" and "Alzheimer" and analyzed all studies Selected between 2012 to Feb-2017, selecting those with good or excellent methodological quality, evaluated using the PEDro scale.

*Results:* Six articles with methodological quality of 7 and 8 points were included, which, after being analyzed, showed that music therapy can significantly reduce the psychological-behavioral and cognitive symptomatology in patients with major neurocognitive disorder.

*Conclusion:* Music therapy may be effective in reducing the psychological-behavioral and cognitive symptoms in patients with major neurocognitive disorder. However, further studies with good methodological quality are needed to provide reliable evidence about the effects of music therapy interventions on the clinical manifestations of patients with dementia.

**Key Words:** Music, Therapy, Dementia, Alzheimer.

## RESUMEN

El trastorno neurocognitivo mayor es considerado un gran problema de salud pública en la actualidad, debido al envejecimiento poblacional se espera un aumento considerable en la incidencia y prevalencia de las demencias a nivel mundial. La musicoterapia es una terapia no farmacológica que va en alza para intentar controlar la sintomatología psicológica-conductual y cognitiva de los pacientes con demencia. Sin embargo, falta actualización en la evidencia disponible que analice la eficacia de la musicoterapia en estos pacientes.

*Objetivo:* La finalidad de este estudio fue determinar, mediante una revisión bibliográfica entre los años 2012 a febrero del año 2017, si las intervenciones de musicoterapia son efectivas en reducir la sintomatología psicológica-conductual y cognitiva de los pacientes con trastorno neurocognitivo mayor.

*Diseño:* Revisión sistemática.

*Metodología:* Se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos electrónicas: PUBMED, Springer, Wiley Online Library y Science Direct, con las palabras claves “Music” “Therapy” “Dementia” y “Alzheimer” y posteriormente se analizaron todos los estudios seleccionados entre los años 2012 a Feb-2017. Se incluyeron los artículos con buena o excelente calidad metodológica, evaluada mediante la escala PEDro.

*Resultados:* Se incluyeron seis artículos con calidad metodológica de 7 y 8 puntos, los que luego de ser analizados, mostraron que la musicoterapia logra reducir significativamente la sintomatología psicológica-conductual y cognitiva en los pacientes con trastorno neurocognitivo mayor.

*Conclusión:* La musicoterapia puede ser efectiva en reducir la sintomatología psicológica-conductual y cognitiva en los pacientes con trastorno neurocognitivo mayor. Sin embargo, se precisan más estudios de buena calidad metodológica que aporten evidencia confiable sobre los efectos de las intervenciones de musicoterapia en las manifestaciones clínicas de los pacientes con demencia.

**Palabras claves:** Música, Terapia, Demencia, Alzheimer.

## ABREVIATURAS

OMS: Organización Mundial de la Salud

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

APA: Asociación Americana de Psiquiatría

INE: Instituto Nacional de Estadísticas

TNM: Trastorno Neurocognitivo Mayor

SPCD: Sintomatología Psicológica-Conductual Asociados a la demencia

EA: Enfermedad de Alzheimer

AF: Alzheimer Familiar

AE: Alzheimer Esporádico

DTA: Demencia Tipo Alzheimer

DV: Demencia Vascular

HIC: Hemorragia Intra Cerebral

HSA: Hemorragia Sub Aracnoidea

EB: Enfermedad de Binswanger

ACV: Accidente Cerebro Vascular

SNC: Sistema Nervioso Central

ONF: Ovillos Neuro Fibrilares

PS: Placas Seniles

$\beta$ A: Beta Amiloide

PPA: Proteína Precursora de Amiloide

DSM: Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales

DSM-5: Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales en su quinta edición.

VHS: Velocidad Horaria de Sedimentación.

VDRL: Examen de búsqueda de Enfermedades Venéreas

AChE: Acetilcolinesterasa

AChEI: Inhibidores de Acetilcolinesterasa

BuChE: Butirilcolinesterasa

NMDA: N-Metil-D-Aspartato

TNF: Terapias No Farmacológicas

AVD: Actividades de la Vida Diaria

ABVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria

MT: Musicoterapia

MTA: Musicoterapia Activa

MTR: Musicoterapia Receptiva

LtM: Listening to Music; Escuchar Música

SC: Standar Care; Cuidados Estándar

## 1 INTRODUCCIÓN

El aumento de la población adulta mayor o envejecimiento poblacional es el derivado de las mejoras en la salud a nivel mundial en los países desarrollados y en vías de desarrollo, el número de personas mayores de 60 años se ha duplicado desde 1980 hasta ahora y tiene una proyección hacia el año 2050 de 2.000.000.000 de habitantes sobre los 60 años de edad (OMS, 2012). Chile es el país de América Latina con mayor esperanza de vida media, con 80,5 años y el segundo de todo el continente americano después de Canadá con 82,2 años, por lo que se encuentra en un proceso de transición avanzada hacia el envejecimiento demográfico de su población (OMS,2016).

En agosto del 2005 se estimó que para el año 2015 el 14,7% de la población chilena total serian adultos mayores (INE, 2007). Sin embargo, la encuesta Casen del 2011 encontró que el 15,6% de la población chilena eran adultos mayores, es decir una cifra 0.9% mayor a la esperada dentro de 4 años, esta misma encuesta informó que predomina el sexo femenino en todos los rangos etarios desde 60 años en adelante de la población chilena.

Junto al aumento de la esperanza de vida vienen asociados otros problemas de salud pública, uno de ellos es la demencia. Si bien la demencia puede manifestarse en edades tempranas (50 años), la probabilidad de aparición aumenta sobre los 65 años (Alzheimer's Association, 2009).

La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia, luego la demencia vascular, la demencia por cuerpos de Lewy y un grupo de enfermedades que pueden contribuir a la demencia frontotemporal, los límites entre las distintas formas de demencia son difusos y frecuentemente coexisten en formas mixtas (OMS, 2017). Actualmente se estima que hay 35.6 millones de personas sufriendo de demencias a nivel mundial, y que ese valor se incrementara a 65.7 millones para el 2030 y 115.4 millones de personas para el 2050 (ADI, 2010).

Los intentos de la medicina tradicional se enfocan en encontrar fármacos que detengan o enlentezcan el progreso de la enfermedad (Cancino y Rehbein, 2015). Mientras que, ante la necesidad de paliar los síntomas de las demencias, otros profesionales de la salud se plantean objetivos diferentes, como mantener la funcionalidad y autovalencia del paciente, mejorar sus relaciones interpersonales, mejorar la calidad de vida y disminuir las alteraciones

conductuales, por esta razón es que nacen las terapias no farmacológicas (TNF) (Carballo-García y cols, 2011).

Las TNF son intervenciones, que, a través de agentes primarios no químicos, pretenden mejorar la calidad de vida de las personas sanas o enfermas (Muñiz y Olazarán, 2010). Son diversas y pueden ser ejecutadas en pacientes, cuidadores e incluso existen terapias destinadas a la especialización de los profesionales (Carballo-García y cols, 2011). Una de las TNF más utilizadas en la práctica clínica es la musicoterapia, de la cual no existen pruebas conforme el método científico sobre su efectividad en el tratamiento de la demencia (Galván, Mikhailova y Dzib, 2014). Sin embargo, el impacto de la música en la salud humana ha sido históricamente documentado en muchas culturas diferentes desde los inicios de 1800 (Ahn y Ashida, 2012).

Por otra parte, se demostró un ahorro en los costes inmediatos y es muy probable que, a largo plazo, este tipo de intervenciones retrasen la institucionalización (Graff y cols, 2008). Los efectos de la musicoterapia en los síntomas conductuales y psicológicos de las demencias son controversiales, y aunque hay gran variedad de artículos científicos, no muchos gozan de buena calidad metodológica como para poder obtener datos útiles (Ueda y Cols, 2013).

Es necesario conocer la efectividad de la musicoterapia en la mantención o reducción de la sintomatología psicológica-conductual y cognitiva de los pacientes con demencia, analizar los protocolos que han tenido éxito y lo que no, para poder orientar la práctica clínica de esta terapia.

## **2 MARCO TEORICO**

### **2.1 Trastorno neurocognitivo Mayor**

El DSM-5 es el Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales en su 5ta edición, editada por la Asociación americana de psiquiatría (APA), publicada en el año 2013 y actualmente vigente. Este Manual tiene el objetivo principal de ayudar a los profesionales de la salud en el diagnóstico de los trastornos mentales de los pacientes, como parte de la valoración de un caso que permita elaborar un plan de tratamiento perfectamente documentado para cada individuo (APA, 2014).

En la nueva publicación, el término demencia queda sustituido por el término trastorno neurocognitivo mayor (TNM), lo cual marca una ruptura conceptual importante, debido a que se comienza a integrar el concepto de organicidad de los procesos neurocognitivos. El TNM queda definido como un trastorno mental que afecta las funciones neurocognitivas, principalmente la memoria, la percepción y la resolución de problemas, con afectación en las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria (González, Buonanotte y Cáceres, 2014).

Si bien el termino TNM es el más actualizado, no es el más utilizado, la mayoría de los artículos de investigación aún se refieren al TNM como demencia, por lo que se hablará de ellos como un sinónimo (González, Buonanotte y Cáceres, 2014).

### **2.1.1 Demencias**

La palabra demencia viene del latín dementia y significa “cualidad de salirse de su mente” (Álvarez Duque, 2015).

Categorizada como una enfermedad neurodegenerativa, las cuales son consecuencia de anomalías en el procesamiento de algunas proteínas que intervienen en el ciclo celular, de modo que se produce una acumulación de éstas en el interior de las neuronas o en sus proximidades, de manera que modifican o alteran la función de las neuronas, produciendo así manifestaciones clínicas clásicas (Brinton, 2001).

La demencia es un síndrome orgánico, adquirido, crónico, de etiología múltiple caracterizado por un deterioro progresivo de las funciones superiores respecto al nivel previo, afectando a dos o más áreas cognitivas con intensidad

suficiente como para interferir en las actividades de la vida diaria, en ausencia de nivel de conciencia alterado (APA, 2008). Puede considerarse una enfermedad crónica no transmisible y como tal se asocia a discapacidad, dependencia y morbilidad, ya que las estructuras cerebrales afectadas por la demencia regulan las funciones más desarrolladas de nuestra especie, como son el lenguaje, memoria y las praxias (Ince, Perry y Morris, 1998). En Chile constituye la 6ª causa específica de muerte, con 3.432 defunciones anuales (OMS, 2009).

### **2.1.2 Tipos de Demencias**

Las demencias se pueden clasificar desde diferentes puntos de vista. Se han usado principalmente la clasificación según topografía de lesión (Méndez y Cummings, 2003) y según etiología (Cummings, 1997).

Según topografía de lesión, se encuentran las demencias corticales y sub-corticales. Las corticales corresponden a la Enfermedad de Alzheimer, Demencia Frontotemporal y Atrofias Corticales Asimétricas. Las demencias sub-corticales corresponden a la Demencia Vasculares, Demencia por cuerpos de Lewy, Enfermedad de Parkinson, Parálisis supranuclear progresiva, Demencia por VIH, Enfermedades sistémicas, Endocrinopatías, Encefalopatías tóxicas,

Demencia post-traumática, Hidrocefalia, Neoplasias y Desmielinización (Méndez y Cummings, 2003).

Según etiología, se encuentran las demencias primarias, secundarias y vasculares. Las demencias primarias corresponden a Enfermedad de Alzheimer, Demencia por cuerpos de Lewy, Demencia Frontotemporal, Parálisis supranuclear progresiva, Degeneración corticobasal, Enfermedad de Huntington, Atrofias multisistémicas, Hederoataxias progresivas (Cummings, 1997).

Las demencias secundarias corresponden a las provocadas por otras patologías como metabólicas, hepáticas, endocrinas, infecciosas, Síndrome de Cushing, por fármacos, por sustancias tóxicas, Demencias post traumáticas, Demencias psiquiátricas, Epilepsia y Esclerosis Múltiple (Cummings, 1997).

En las demencias vasculares se encuentran la Demencia multiinfarto, Demencia por infarto estratégico, Demencia de pequeños vasos, Enfermedad de Binswanger, Demencia hemorrágica y Demencia mixta (Cummings, 1997).

### **2.1.3 Prevalencia de las demencias**

Las formas de presentación de las demencias son múltiples y diversas. La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia: se calcula que representa entre un 60% y un 70% de los casos. Otras formas frecuentes son la demencia vascular, la demencia por cuerpos de Lewy y un grupo de enfermedades que pueden contribuir a la demencia frontotemporal. Los límites entre las distintas formas de demencia son difusos y frecuentemente coexisten formas mixtas (OMS, 2017).

A nivel mundial, 35.6 millones de personas viven con demencia y se prevé que esta cifra se duplique cada 20 años, 65.7 millones en el año 2030 y 115.4 millones en el año 2050. La incidencia a nivel mundial es casi de 7.7 millones, lo que implica un nuevo caso cada cuatro segundos (OMS, 2010). Se estima actualmente en Chile, que el 1,06% de la población total país presenta algún tipo de demencia, sin embargo, no se han reportado estudios epidemiológicos que discriminen el tipo de demencia (COPRAD, 2015), aun así, se espera que la prevalencia de las demencias aumente en alrededor del 50% en los países de altos ingresos para el año 2030, y casi el 80% en países de medianos y bajos ingresos (OCDE, 2014).

El aumento en la esperanza de vida y el envejecimiento juegan un papel fundamental en el desarrollo de las demencias, el 10,4% de los adultos mayores en Chile presentan deterioro cognitivo y un 4.5% presenta deterioro cognitivo asociado a discapacidad, el 16% de ellos en la población adulta mayor sobre 80 años (ENS Chile, 2010). Además, generan un gran impacto a nivel de salud pública, por los elevados costos directos e indirectos que requiere su tratamiento (Custodio y cols, 2012).

#### **2.1.4 Envejecimiento y demencia**

El envejecimiento se inicia desde la concepción, se desarrolla a lo largo de toda la vida y es determinado por factores genéticos y ambientales (Alvarado y Salazar, 2014). Es un proceso inherente al ser humano, por lo que no lo podemos evitar, nuestro cuerpo y mente van perdiendo capacidades y habilidades de las que antes disfrutábamos, este declive físico y cognitivo comienza a partir de los 45 años de edad (Manoux y cols, 2012).

El envejecimiento puede ser normal, exitoso o patológico. El primero es un proceso multifactorial, que genera cambios y que producen una limitación a la adaptabilidad del organismo en relación con el medio, pero no es incapacitante para el funcionamiento del individuo en las AVD (Velilla, Soto y

Pineda, 2010). Presenta características inherentes y bien definidas en todos los seres vivos, entre ellas: Es Universal, progresivo, heterogéneo e individual, deletéreo y por último intrínseco (Landinez, Contreras y Castro, 2012).

La función cognitiva de un individuo es el resultado del funcionamiento global de la percepción, atención, habilidad viso-espacial, orientación, memoria, lenguaje, resolución de problemas y cálculo, algunos de los cuales sufren un grado de deterioro variable con el envejecimiento normal (Custodio y cols, 2012). Desde el punto de vista físico, la pérdida de masa muscular, resistencia cardiopulmonar, la reducción de los niveles de sensibilidad de nuestros receptores sensoriales y la pérdida de potencial motor son algunas de las características del envejecimiento normal que el humano experimenta (Crespo y Fernández, 2012). El envejecimiento puede estar asociado con una pérdida en mayor o menor grado de estas capacidades, es decir hay una gran heterogeneidad en lo que respecta a este proceso, oscilando entre personas que mantienen sus capacidades físicas e intelectuales muy conservadas a lo largo de su vida, mientras otras en las cuales el deterioro se manifiesta de forma temprana y conduce a la demencia (Crespo y Fernández, 2012).

Por otro lado, existe el envejecimiento patológico, pero los límites entre ambos no son demasiado claros y, a veces, es muy difícil determinar dónde

comienza uno y acaba el otro. La disminución de las funciones cognitivas durante el envejecimiento es uno de los aspectos que suele vivirse como una gran amenaza para el bienestar e incluso para la integridad personal (Landinez, Contreras y Castro, 2012). Actualmente, un trastorno caracterizado por un deterioro cognitivo adquirido de suficiente gravedad como para afectar al funcionamiento social y profesional se entiende como trastorno neurocognitivo, el cual puede ser menor o mayor (APA, 2014).

La demencia no constituye una consecuencia normal del envejecimiento (OMS, 2016). Sin embargo, están íntimamente relacionadas, debido a que se espera que la incidencia y prevalencia de la demencia se duplique cada 5 años a partir de los 65 años de edad (Van Der Flier y cols, 2011). El envejecimiento poblacional es producto de las mejoras en la salud a nivel mundial en los países desarrollados y en vías de desarrollo, y se proyecta a nivel mundial que en el año 2050 habrán 2.000.000.000 de habitantes sobre los 60 años de edad (OMS, 2012). Chile se encuentra en transición a ser un país envejecido, los adultos mayores representan el 16,7% de la población, equivalente a 2.885.157 millones de personas (CASEN, 2013), lo que traería consigo un vasto impacto y un problema de salud pública, ya que no solo afecta la salud y el bienestar del paciente, sino que también está asociado a una pesada carga para el cuidador, un aumento

del uso de los servicios sanitarios y necesidades de cuidado a largo plazo (Crespo y Fernández, 2012).

Debido a este aumento exponencial que la población mayor ha sufrido en Latino América, se hace imprescindible la búsqueda del envejecimiento exitoso, vocablo que es considerado relativamente nuevo y que deriva de términos como envejecimiento saludable, activo, productivo, entre otros. Lograrlo, depende de múltiples dimensiones tanto biológicas, psicológicas y sociales, además de factores objetivos y subjetivos que cada uno presente o considere relevante en su diario vivir (Fernández-Ballesteros García, 2010).

El envejecimiento activo puede ser interpretado como una adhesión continua a las actividades y actitudes de las personas de mediana edad, con el fin de mantener un sentido positivo de uno mismo. Permite a los adultos mayores satisfacer sus expectativas personales y cubrir las exigencias que le impone el medio (Blanco, 2017), e implica que el individuo sea capaz de integrarse y desenvolverse de manera eficaz tanto en su familia como en la sociedad, superando las barreras culturales que le impidan desarrollar su potencial y mantener un nivel adecuado de bienestar personal (Vivaldi y Barra, 2012).

### **2.1.5 Diagnóstico de las demencias**

Para diagnosticar una demencia existen distintos tipos de criterios diagnósticos, la OMS publica la Clasificación Internacional de Enfermedades, cuya última edición es la décima (CIE-10). La asociación americana de psiquiatría publica el Manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales, cuya edición vigente es la quinta, conocida como DSM-5 que fue publicada el 18 de mayo del 2013.

El diagnóstico de certeza de una demencia se basa en el estudio histopatológico de una biopsia o autopsia, siendo correcto el diagnóstico clínico de la EA, entre un 80 % y un 90 % de los casos (Llibre y Guerra, 2002). Sin embargo, existe la posibilidad con las investigaciones actuales de encontrar en el líquido cefalorraquídeo (LCR) nuevos biomarcadores que permitan realizar un diagnóstico de EA sin tener que esperar autopsia (García-Ribas, López y García-Caldentey, 2014)

En la realidad de nuestro país el diagnóstico clínico de la demencia se basa en la identificación del proceso degenerativo a través de sus

manifestaciones cognoscitivas y psicopatológicas, propias de una demencia cortical, y del curso clínico, el cual se caracteriza por el inicio insidioso y la progresividad. Para poder obtener esta información es fundamental la entrevista con los familiares y el principal cuidador del paciente. Por otra parte, en la práctica clínica se utiliza la tomografía computada cerebral para descartar otras lesiones cerebrales, hemograma y VHS, perfil bioquímico y tiroideo, VDRL, nivel de vitamina B12 y ácido fólico (Donoso, 2003)

#### **2.1.6 Manifestaciones clínicas de las demencias**

Cuando la neurodegeneración se extiende a las estructuras hipocampales y parahipocampales aparecen las primeras manifestaciones clínicas, y el paciente experimenta dificultades cada vez mayores en las habilidades cognitivas (Carrasco y Vilarrasa, 2003). Los trastornos cognitivos son los más graves en estos pacientes, y las áreas que se encuentran afectadas con mayor frecuencia en la práctica clínica son: memoria, atención, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento de la información (Casanova y cols, 2004).

Las demencias presentan manifestaciones clínicas que pueden dividirse en tres etapas según las actividades que se ven afectadas (Sperling, Mormino y Johnson, 2014).

La primera etapa afecta las actividades avanzadas del ser humano, entre ellas destacan las fallas de la memoria reciente, dificultad para estudiar, dificultad para mantener la atención y concentración, problemas del juicio, trastorno del discurso, desorganización y desorientación temporal. En la segunda etapa se ven afectadas las actividades instrumentales de la vida diaria, aparecen las afasias, apraxias, agrafias, acalculia, pérdida de las habilidades viso espaciales, anomia, pérdida del equilibrio y la coordinación, aumenta el riesgo de caídas, alteraciones conductuales y desorientación temporo espacial. En la tercera y última etapa se ven afectadas las ABVD, hay una pérdida progresiva del control motor, diversas alteraciones musculoesqueléticas, síndrome de dismovilidad y las caídas se vuelven frecuentes (Sperling, Mormino y Johnson, 2014).

Por otro lado, se encuentran los síntomas psicológicos y conductuales (SPCD), los cuales son descritos como síntomas de trastornos de la percepción, del contenido del pensamiento, del ánimo y de la conducta, que frecuentemente ocurren en pacientes con demencia (Knopman y cols, 2003),

que, además, generan sufrimiento en el paciente y el cuidador, agravan el deterioro cognitivo y funcional y precipitan la institucionalización (Olazarán, Agüera y Muñiz, 2012).

Los SPCD aparecen en la segunda etapa de la enfermedad y están caracterizadas por la apatía, agresividad, agitación, labilidad, depresión, vagancia y trastornos del sueño (Kunik y cols, 2007). Además, se incluyen las alucinaciones, ideas delirantes, agresión, disforia, euforia, ansiedad, desinhibición, conductas motoras aberrantes y trastornos del apetito (The Neuropsychiatric Inventory, 1994).

En todos los estadios de la demencia, y especialmente en los individuos más afectados con afasia y síndrome de dismovilidad, es de vital importancia la protección de las necesidades humanas básicas de bienestar, movimiento, dignidad, interacción social y derechos fundamentales (Olazarán, 2010).

### **2.1.7 Enfermedad de Alzheimer**

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo que representa una de las causas más comunes de deterioro mental afectando a 30 millones de personas en el mundo (Ferri y cols, 2005).

Es una enfermedad cerebral degenerativa y la causa más común de demencia. De origen desconocido, progresiva, irreversible y multifactorial, caracterizada por alteraciones del área cognitiva, conductual y funcional que repercuten en la actividad laboral y social. Entre los síntomas, destacan la pérdida de memoria y las dificultades con el pensamiento, la resolución de problemas o el lenguaje, que afectan seriamente la vida cotidiana del paciente (Peña- Casanova, 1999; Liu y cols, 2016).

Aloysius Alois Alzheimer fue un psiquiatra y neurólogo alemán quien descubrió los cambios histopatológicos y describió los síntomas de la enfermedad que posteriormente llevaría su nombre (Fuentes, 2003). Con respecto al término "Enfermedad de Alzheimer" éste se origina en el registro del caso de una paciente de 51 años de edad llamada Auguste D. quien había sido ingresada al hospital de Frankfurt el 25 de noviembre de 1901, con signos de demencia (Fuentes, 2003).

La EA, o también llamada demencia tipo Alzheimer (DTA) es una enfermedad compleja cuya aparición depende de la interacción de factores ambientales y genéticos. Dicha interacción genera que la EA pueda presentarse de dos maneras i) Alzheimer familiar (AF) que se caracteriza por una herencia autosómica dominante y es de inicio precoz y, ii) Alzheimer esporádico (AE) cuya herencia es recesiva y es de inicio tardío (Bertram, Lill y Tanzi, 2010; Lopera-Restrepo 2012).

### **2.1.8 Fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer**

Históricamente, la EA se ha entendido como una "entidad clinicopatológica dual", que para ser plenamente determinado requiere (1) presencia de un cuadro clínico progresivo, que incluya deterioro de la memoria episódica como una característica de definición y deterioro de otros dominios cognitivos y/o habilidades, y (2) cambios neuropatológicos específicos que suelen incluir lesiones intraneuronales (Ovillos neurofibrilares) y lesiones parenquimales extracelulares (placas seniles) que a menudo se acompañan de pérdida sináptica y depósitos de amiloides vasculares (Dubois y cols, 2010), estos cambios neuropatológicos constituyen los marcadores biológicos de la EA (Gauthier, 2001).

Los Ovillos Neurofibrilares (ONF), son lesiones que se localizan en el citoplasma neuronal a causa de una desestructuración de los microtúbulos del citoesqueleto provocada por una alteración en la proteína TAU (Altamirano, 1995; Duque-Castaño y cols, 1999).

En condiciones normales el citoesqueleto de las neuronas está formado por tres estructuras de tipo fibrilar que poseen diferente diámetro: Los microtúbulos, los neurofilamentos y microfilamentos (Franze, Janmey y Guck, 2013), y la proteína TAU juega un papel fundamental, ya que facilita la polimerización de la tubulina en la célula, de manera que se formen los microtúbulos, y además es esencial para mantener la dinámica del citoplasma y la arquitectura de la neurona (Menéndez, Padrón y Libre, 2002). Sin embargo, debido a una alteración de las señales regulatorias, TAU sufre una fosforilación irreversible, por lo que deja de cumplir su papel en el mantenimiento de la estabilidad del citoesqueleto y se transforma en una proteína con una capacidad aberrante para asociarse a sí misma y formar polímeros intracelulares. Dichos polímeros de TAU se organizan en estructuras pareadas helicoidales altamente resistentes y acumulándose entre ellas forman los ONF (De Calignon y cols, 2012; Bloom, 2014; Martin y cols, 2013).

Los ONF constituyen la principal lesión intraneuronal y se encuentran fundamentalmente en los cuerpos neuronales y dendritas apicales. Provocan afectaciones en el mecanismo de transporte neuronal, como consecuencia de esto, la neurona no puede transmitir señales eléctricas ni transportar nutrientes (Wiltfang y cols, 2001; Morelo y Masegú, 2009).

Por otra parte, se encuentran las placas seniles (PS), las cuales corresponden a lesiones multicelulares esféricas en la matriz extracelular, cuyo contenido son depósitos de proteína beta-amiloide ( $\beta$ A), que se encuentran mayormente de forma fibrilar (Gauthier, 2001; Maccioni y cols, 2003).

La formación de las PS intenta ser explicada mediante la hipótesis de la cascada amiloide, en donde la proteína precursora de amiloide (PPA) sería aberrantemente procesada, concluyendo en la producción de depósitos de  $\beta$ A, que es un péptido insoluble de 42 aminoácidos en la matriz extracelular (Kumar y Singh, 2015).

La hipótesis plantea que el procesamiento de la PPA puede ocurrir por dos vías, una no amiloidogénica, y otra amiloidogénica. Normalmente ocurre la

primera de ellas, efectuada por las alfa-secretasa, cuya función es fragmentar la PPA en péptidos solubles que se degradan en la matriz extracelular o quedan asociados a la membrana neuronal donde cumplen funciones de reconocimiento neural (Ling, Morgan y Kalsheker, 2003; Álvarez y cols, 2008). Por otra parte, si el procesamiento de la PPA es mediante la vía amiloidogénica, esta es cortada y procesada de manera anómala por las beta y gamma secretasas, generando así un desbalance entre la producción y la eliminación del péptido  $\beta$ A (Rius-Pérez y cols, 2015).

Los péptidos  $\beta$ A se agregan espontáneamente a oligómeros solubles para generar fibrillas insolubles de  $\beta$ A, que son depositados y así forman las placas amiloides o PS (Hardy y Higgins, 1992).

Los oligómeros de  $\beta$ A inducen daño oxidativo, promueven la fosforilación de TAU, el daño vascular y la pérdida sináptica, lo que determina la neurotoxicidad del medio y la disfunción cognitiva (Kumar y Singh, 2015). El daño vascular ocurre debido a que algunos de los depósitos de  $\beta$ A ocurren en las paredes de los vasos sanguíneos de la corteza cerebral, específicamente en arterias y arteriolas de las leptomeninges y en la materia gris de la corteza cerebral, cuando dicha acumulación es severa, hay una tendencia de ruptura

espontánea que conlleva a una acumulación focal de sangre en el tejido cerebral (Perl, 2010).

La disfunción sináptica que caracteriza esta enfermedad se produce por una reducción importante en los niveles de acetilcolina y colin-acetil-transferasa en áreas límbicas y corticales del cerebro y en regiones que están implicados en los procesos de memoria y aprendizaje (Liu y cols, 2005). Además, se ha observado déficits en otros sistemas, como el noradrenérgico, dopaminérgico y serotoninérgico (Francis y cols, 1999; Auld y cols, 2002).

A nivel macroscópico se puede evidenciar la atrofia cortical cerebral, la pérdida de tejido cerebral que conlleva a la dilatación simétrica de los ventrículos laterales y la atrofia del hipocampo (Fernández de Moya, 2009). A nivel microscopio, se observa el daño de las PS en los receptores colinérgicos, inflamación tisular, y presencia de fibras anormales dentro del citoplasma de neuronas piramidales, lo que provoca disfunción de la transmisión glutamatérgica, bloqueo de la acción de factores tróficos, toxicidad del medio y aumento de radicales libres y estrés oxidativo, concluyendo en la pérdida neuronal acelerada (Briones, Cáceres y Jarpa, 2010).

Los dos tipos de lesiones (PS y ONF) se pueden encontrar también en el cerebro de ancianos sanos, y lo que en realidad marca el diagnóstico histopatológico es su cantidad y localización, correlacionándose su número y densidad con la intensidad de la demencia en estos pacientes (Hirai, 2000).

La EA es un notable ejemplo de heterogeneidad genética. De acuerdo con la hipótesis de la cascada amiloide, el péptido A $\beta$ , que se agrega en la EA, es un jugador clave. Las mutaciones del gen APP, PSEN1 o PSEN2 aumentan la producción de formas más propensas a la agregación del péptido A $\beta$ , desencadenando el proceso patológico (Nicolas, Charbonnier y Campion, 2016). En adición, el principal factor de riesgo genético para desarrollar EA es el gen de la apolipoproteína (APOE), concretamente el alelo APOE4, ya que posiblemente interviene en la degradación del péptido  $\beta$ A, de forma que sean menos eficaces en la eliminación de tal fragmento (Rius-Pérez y cols, 2015).

La particularidad de que en la EA las neuronas más afectadas en este proceso neurodegenerativo son aquellas que sintetizan y liberan acetilcolina como neurotransmisor, ha determinado que los esfuerzos en la terapia de esta dolencia se orienten hacia este tipo de neurotransmisor. Por este motivo los mecanismos terapéuticos para tratar de paliar los efectos cognitivos y motores

de esta enfermedad se orientan a mejorar la actividad colinérgica en las vías nerviosas afectadas (Van Broeck, Van Broeckhoven, y Kumar-Singh, 2007).

La correlación encontrada entre el déficit colinérgico y la pérdida de las capacidades cognitivas de los enfermos es lo que ha motivado la intensa investigación en este punto, siendo una de las aproximaciones terapéuticas más explotada y desarrollada en los últimos años. Como resultado de la misma ha sido la puesta en el mercado los únicos fármacos comercializados hasta el momento para el tratamiento paliativo de esta enfermedad (Castro y cols, 2002).

Actualmente, se está dando cabida a los marcadores terapéuticos de la proteína beta-amiloide y de las secretasas en la EA. Los esfuerzos se centran en intentar inhibir la generación del péptido  $\beta A$  a través de la modulación de las alfa, beta y gamma secretasas (MacLeod, 2015).

Otra de las teorías que intentan explicar la patogénesis de la EA es la teoría éxito-tóxica. El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio y se ha visto implicado en los acontecimientos excito-tóxicos que tienen lugar en otras patologías neurodegenerativas, tales como la esclerosis lateral amiotrófica

y la esclerosis múltiple (Emre y Qizilbach, 2001). De acuerdo con la teoría excito-tóxica, la activación glutamatérgica de los receptores NMDA y/o AMPA/kainato, conduce a una entrada masiva de calcio, como resultado del aumento desmesurado de las concentraciones de calcio intraneuronal se induce la activación de gran variedad de compuestos neurotóxicos que alteran y disminuyen la viabilidad neuronal, conduciendo en definitiva a la muerte neuronal (Coyle, Price y DeLong, 1983; Barger, 2004).

Finalmente, se encuentra la teoría del estrés oxidativo. El daño producido por el exceso de las especies radicálicas es algo asociado a los procesos de envejecimiento, y en la EA el daño oxidativo juega un papel importante ya que los radicales libres atacan a las neuronas produciendo la oxidación de lípidos, proteínas y ADN, lo que se traduce también en la muerte neuronal (Wiltfang y cols, 2001; Avello y Suwalsky, 2014).

En condiciones normales las especies radicálicas son controladas por una eficiente cascada de mecanismos de anti oxidación, que incluye tanto la intervención de diferentes enzimas antioxidantes como de agentes antioxidantes no-enzimáticos. Sin embargo, durante los procesos neurodegenerativos se produce una descompensación entre la producción de

los radicales libres y la defensa antioxidante celular, como consecuencia se producen fallos en diferentes funciones biológicas (Venereo, 2002).

### **2.1.9 Demencia Vascular**

La demencia vascular puede ser entendida como un trastorno neurocognitivo degenerativo secundario a lesiones cerebrales causadas por enfermedad cerebrovascular, con intensidad suficiente para interferir en las actividades de la vida diaria. Es una de las demencias más comunes después de la Enfermedad de Alzheimer causando alrededor del 15% de los casos (O'Brien y Thomas, 2015). Es la segunda forma más frecuente de demencia a nivel mundial y los mejores predictores del diagnóstico de DV son la relación temporal entre un ictus y el comienzo de la demencia, un ictus de sustancia gris bilaterales (frontales, temporales, parietales, ganglios basales o tálamos), y síntomas o signos de ictus previos (Perl, 2010).

La demencia vascular es etiológicamente heterogénea debido a la gran cantidad de subtipos de patologías o eventos vasculares que pueden desencadenar una alteración cognitiva (O'Brien y Thomas, 2015). Los subtipos de demencia vascular son demencia multiinfarto, demencia de pequeños vasos,

demencia de infarto estratégico, demencia hemorrágica, demencia mixta y demencia vascular hereditaria (O'Brien y Thomas, 2015).

La relación entre el accidente cerebro vascular isquémico y la demencia es clínicamente relevante ya que la causa es altamente evitable si se optimiza la identificación y el manejo de los factores de riesgo de un ACV (Snyder y cols, 2015).

#### **2.1.10 Fisiopatología de Demencia vascular**

La demencia vascular ocurre posterior a un accidente cerebro vascular (ACV) o varios de ellos (O'Brien y Thomas, 2015).

ACV, ICTUS o en idioma inglés Stroke, es clásicamente caracterizado por un déficit neurológico atribuido a una lesión focal aguda del sistema nervioso central (SNC) producido por una causa vascular, incluyendo infarto cerebral, hemorragia intracerebral (HIC), y hemorragia subaracnoidea (HSA), y es la mayor causa de discapacidad y muerte en el mundo (Sacco y cols, 2013). Un ACV se produce por la disminución u obstrucción del flujo sanguíneo que

provoca una interrupción del aporte de oxígeno y nutrientes al cerebro y, como consecuencia, las células nerviosas dejan de funcionar (Federación Española del Ictus, 2015).

Según su etiología, un ACV tiene dos variantes: isquémicos y hemorrágicos. A continuación, se definen los subtipos de ACV (Sacco y cols, 2013).

- Infarto al SNC: Corresponde a la muerte celular atribuida a la isquemia en la medula espinal, en el cerebro o en células retinales.
- ACV isquémico: Corresponde a una disfunción neurológica causada por un infarto focalizado en el cerebro, médula espinal o en células retinales.
- Infarto al SNC silencioso: Evidencia imagenológica o neuropatológica de un infarto al SNC, sin historia previa de disfunción neurológica atribuida a la lesión.
- Hemorragia intracerebral: Una acumulación de sangre focalizada dentro del parénquima cerebral o dentro del sistema ventricular que no es causado por un trauma.
- ACV causado por hemorragia intracerebral: Síntomas clínicos correspondientes a disfunción neurológica de aparición rápida

atribuida a una acumulación de sangre focalizada dentro del parénquima cerebral o dentro del sistema ventricular que no es causado por un trauma.

- Hemorragia cerebral silenciosa: corresponde a una acumulación focalizada de productos sanguíneos crónicos dentro del parénquima cerebral, espacio subaracnoideo, o sistema ventricular, que no es causado por un trauma y sin historia previa de disfunción neurológica atribuida a la lesión.
- ACV causado por hemorragia subaracnoidea: Desarrollo rápido de signos de disfunción neurológica y/o cefalea debido a sangrado dentro del espacio subaracnoideo, que no es causado por un trauma.
- ACV causado por trombosis venosa cerebral: Infarto o hemorragia en el cerebro, médula espinal, o células retinales debido a trombosis de una estructura venosa cerebral. La sintomatología causada por edema reversible sin infarto o hemorragia no califica como ACV.

Debido a la gran heterogeneidad de eventos vasculares, son frecuentes los casos en que coexisten con lesiones degenerativas, por lo que las manifestaciones clínicas son variadas y dependen de la naturaleza del ACV y las regiones que se vean afectadas (Sahathevan, Brodtmann y Donnan, 2011). Es decir que los síntomas que experimenta el paciente como consecuencia de

un ictus dependen del área del cerebro dañado, si se daña la zona responsable del movimiento de un miembro se producirá una parálisis del mismo, si es la zona del lenguaje, la persona tendrá problemas en la comunicación e igualmente, si se dañan las áreas cognitivas aparecerán los síntomas de demencia (Sahathevan, Brodtmann y Donnan, 2011).

Cuando la demencia vascular es causada por un sólo ictus, es llamada demencia por infarto estratégico y si es causada por una serie de pequeños infartos se denomina demencia multiinfarto (Snyder y cols, 2015). La lesión vascular de pequeños vasos, se conoce también como demencia subcortical y en su forma severa, Enfermedad de Binswanger (EB), y está causada por un daño de las pequeñas arterias que se encuentran en la profundidad del cerebro, los síntomas se desarrollan progresivamente y se acompañan frecuentemente de problemas para la marcha (Snyder y cols, 2015).

### **2.1.11 Factores de riesgo de las demencias**

Un factor de riesgo es aquello que incrementa su probabilidad de contraer una enfermedad. Es posible desarrollar demencia con o sin los factores de riesgo. Sin embargo, mientras más factores de riesgo tengan, será

mayor su probabilidad de desarrollar la enfermedad. La edad es el factor de riesgo más importante, luego la historia familiar y el género (Lopera Restrepo, 2012).

Las demencias afectan más a un sexo que al otro, ya que las mujeres por encima de los 55 años tienen el doble de riesgo de padecerla respecto a los varones, tanto por su mayor expectativa de vida como por la mayor incidencia de demencia a edades muy avanzadas (Shumaker y cols, 2003).

El envejecimiento progresivo de la población es un factor de riesgo muy importante y se relaciona directamente con la prevalencia de la EA (Thies, 2013). Lamentablemente la edad y nuestra genética no pueden ser cambiadas, pero existen factores de riesgo adquirido, como la obesidad, el sedentarismo, hábito tabáquico, alcoholismo, depresión, bajo nivel educacional, enfermedad esquémica al corazón, fibrilación auricular, dislipidemia e hipertensión, y sobre éstos si podemos generar un cambio (Morales y cols, 2013; Perl, 2010).

### **2.1.12 Factores Protectores de las demencias**

Por otro lado, los factores protectores se asocian con menor riesgo de desarrollar demencia. Entre estos, son relevantes el control de los factores de riesgo vascular y la mantención disciplinada de un estilo de vida saludable, que incluya actividad física regular, estimulación mental e interacción social ya que éstos incidirían de forma clara en la posibilidad de no presentar una demencia (Lobo y cols, 2000).

La influencia positiva del estilo de vida saludable estaría basada, por una parte, en la reducción del riesgo vascular y del estrés y por otra, en el desarrollo de mecanismos biológicos como el de plasticidad neuronal, referido a la habilidad potencial del cerebro para la reorganización sináptica y la consecuente compensación por estrategias cognitivas alternativas (Borson y Chodosh, 2014).

Entonces, al momento de generar estrategias preventivas que pudieran minimizar el riesgo de desarrollar una demencia en población adulta cognitivamente sana, se deben considerar programas que intenten controlar los factores de riesgo y a su vez amplificar todos aquellos factores que podrían servir de protección. De esa misma manera, se podría enlentecer la velocidad de progresión de la enfermedad (Murray, Phil y López, 2013).

### **2.1.13 Tratamiento farmacológico de las demencias**

De acuerdo a las teorías fisiopatológicas de la enfermedad es que nacen los intentos farmacológicos por detener y/o enlentecer el progreso de la enfermedad (Bachurin, Bovina y Ustyugov, 2017). En los últimos años, varias decenas de informes se publicaron analizando varios aspectos de la patogénesis y la farmacoterapia de las demencias (Wimo y cols, 2013).

Hasta la fecha, los fármacos anti-EA más utilizados en la práctica clínica son Donepezilo (Aricept), Galantamina, Rivastigmina y Memantina. Los tres primeros son inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE) (AChEI), mientras que la memantina es un antagonista no competitivo de baja afinidad del subtipo N-metil-D-aspartato (NMDA) de los receptores de glutamato (GluR) (Olazarán, 2010).

El fármaco Tacrina (Cognex) fue la primera generación de ChEI, aprobada desde 1993, el cual inhibió la AChE de forma no selectiva con respecto a las otras enzimas de este grupo, como lo es la butirilcolinesterasa (BuChE) y mostró baja especificidad de órganos. Uno de los enfoques utilizados para mejorar la portabilidad de esta clase de fármacos, está destinado a aumentar la selectividad de los ChEI con respecto a BuChE, lo que debería

reducir la toxicidad periférica de estos compuestos (Bachurin, Bovina y Ustyugov, 2017).

Este enfoque se implementó en el desarrollo de la segunda generación de ChEI, que incluye Aricept (aprobado desde 1996) y Galantamina (aprobado desde 2001), ambos mostrando una pronunciada selectividad hacia la AChE (Bachurin, Bovina y Ustyugov, 2017).

Basándose en la estructura y los mecanismos bioquímicos de la sinapsis se están desarrollando las siguientes estrategias terapéuticas: precursores de acetilcolina, agonistas nicotínicos, liberadores de neurotransmisores, agonistas muscarínicos M1 o antagonistas muscarínicos M2 e inhibidores de acetilcolinesterasa. Concretamente los fármacos actualmente comercializados actúan por este último mecanismo, tal es el caso de tacrina (Cognex), Donepezilo (Aricept) o Rivastigmina (Wiltfang, 2001).

Dado que la EA cursa con una reducción de la síntesis de acetilcolina, por la degeneración de neuronas colinérgicas, la idea fundamental consiste en impedir que la acetilcolina que se libera al espacio sináptico sea degradada por el enzima AChE y así pueda actuar durante más tiempo sobre los receptores postsinápticos (Tariot y Federoff, 2003).

Debido a la teoría éxito-tóxica, es que las aproximaciones terapéuticas que se están teniendo en cuenta se centran en el diseño de fármacos neuroprotectores, entendiendo por tales todas aquellas sustancias que disminuyen en definitiva la liberación de los aminoácidos excitatorios controlando de esa manera sus efectos intracelulares. Así se pueden considerar como tales el desarrollo de antagonistas del receptor NMDA, antagonistas del receptor AMPA, bloqueadores de canales de calcio, inhibidores de la sintasa del óxido nítrico, captadores de radicales libres, antagonistas de los canales de sodio, inhibidores de la liberación de glutamato o activadores de canales de potasio (Cunningham y Passmore, 2013).

Bachurin, Bovina y Ustyugov en el 2017 identificaron las principales tendencias en el descubrimiento de drogas “anti-Alzheimer”, analizaron los datos disponibles sobre los agentes que se encuentran actualmente en varias fases de los ensayos clínicos para el tratamiento de la EA, entre los cuales destacan:

- Agentes Anti-Beta-Amiloide
- Inhibidores de Enzimas de Procesamiento APP
- Anti agregación de beta-amiloide
- Medicamentos que afectan a la agregación de Tau

- Medicamentos que afectan a los receptores del SNC
- Vacunas

#### **2.1.14 Terapia no farmacológica**

Las terapias No Farmacológicas (TNF) son intervenciones que, a través de agentes primarios no químicos, pretenden mejorar la calidad de vida de las personas sanas o enfermas (Muñiz y Olazarán, 2010).

Las TNF comenzaron a aplicarse de forma sistemática en las demencias por parte de varios grupos de profesionales (terapeutas ocupacionales, psicólogos, fisioterapeutas, etc.) en un intento de paliar los efectos de estos procesos, a falta de tratamientos curativos. No solo se enfocan en mejorar la calidad de vida del paciente, sino que también la del principal cuidador, que por lo general es un familiar (Olazarán y cols, 2010).

Una TNF quedó definida como una intervención no química, teóricamente sustentada, focalizada y replicable, realizada sobre el paciente o el cuidador y potencialmente capaz de obtener un beneficio relevante (Rodakowski y cols, 2015). Al momento de realizar una intervención con TNF,

deben tomarse en cuenta las características de la persona que recibe dicha terapia y ha de contar con un manual de intervención suficientemente detallado para que cualquier profesional pueda ponerla en práctica. Para que un profesional pueda prescribir un tratamiento ha de contar con un estándar validado (Livingston y cols, 2014).

Los dominios acordados como relevantes para la medición del efecto de una TNF fueron la calidad de vida, la cognición, las AVD, la conducta, la afectividad, el dominio físico-motor, el bienestar y calidad de vida del cuidador, la institucionalización y sus costos (Muñiz y Olazarán, 2010). Las TNF pueden contribuir de forma realista y asequible a la mejora y administración de cuidados en la EA (Palm y cols, 2014).

Desde otro punto de vista las intervenciones no farmacológicas carecen de claridad conceptual y de seguimiento de resultados a largo plazo. Los resultados de estudios demuestran una promesa para el uso de TNF, particularmente las que se basan en música para reducir los niveles de apatía en personas con demencia. Sin embargo, se necesitan investigaciones futuras para examinar el mecanismo etiológico y los predictores de la apatía, mejorar las intervenciones basadas en la evidencia y especificar y optimizar la

dosificación y el momento de las intervenciones no farmacológicas a través de la trayectoria de la enfermedad (Goris, Ansel y Schutte, 2016).

Al contrario de lo que sucede con los fármacos, las intervenciones no farmacológicas suelen ser de bajo costo, centrándose el gasto en recursos humanos, y no en el empleo de costosas tecnologías o fármacos. Esto implica que las TNF que hayan demostrado su eficacia podrán ser aplicadas de forma económica en países en vías de desarrollo. Pero por este mismo motivo, y desde un punto de vista puramente económico, no es posible obtener un retorno de la inversión en investigación y desarrollo con una intervención no farmacológica. La responsabilidad queda así en manos de gobiernos, fundaciones y organizaciones filantrópicas (Serrano-Pozo y cols, 2013).

#### **2.1.15 Tipos de terapias no farmacológicas**

Las TNF han ido evolucionando según la necesidad de las personas que padecen EA o se encuentran inmersas en un entorno en donde deben sociabilizar con un paciente con EA, por esa razón se han dividido según el grupo diana en el que pretenden actuar. A continuación, se muestran las TNF según los grupos diana (Fundación Maria Wolff, 2010).

**Tabla 1.** TNF clasificados por afectados (Fundación Maria Wolff, 2010).

TNF clasificadas por afectados		
Pacientes	Familiar cuidador	Cuidador profesional
Estimulación cognitiva	Apoyo al cuidador	Entrenamiento en los cuidados generales
Entretenimiento cognitivo	Educación y entrenamiento	Prevención sujeciones físicas o químicas
Rehabilitación cognitiva	Asesoramiento y gestión de casos	
Ayudas externas	Cuidados de respiro	
Entretenimiento AVD	I. Multi-componente para el cuidador	
Reminiscencia	I. Multi-componente para el paciente y cuidador	
Validación		
Musicoterapia		
Apoyo y psicoterapia		
I. conductuales		
I. sensoriales		
Ejercicio físico		
Estimulación eléctrica transcutánea		
Terapia de luz		
Relajación		
Masaje y tacto		
Acupuntura		
Terapia con animales		
Arteterapia		
Terapia recreativa		
I. Multi-componente para el paciente		

El objetivo primordial de todos estos enfoques es mantener y estimular las capacidades residuales del individuo, intentando fomentar el mayor grado de autonomía posible, ralentizando o minimizando el declive, mejorar el comportamiento y el estado emocional de los afectados (Bendicho, 2012).

El “International NPT Project” aportó por primera vez con un mapa consensuado sobre el grado de recomendación a cada TNF, en donde las terapias orientadas al trabajo con cuidadores se consideraron las de máxima

recomendación posible y se las denominó grado A. Más tarde la fundación Maria Wolff en España lanzó un artículo en donde categoriza las TNF según el grado de recomendación, y validó a las terapias multi-componente como las más eficaces (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

**Tabla 2.** Grado de recomendación para las terapias no farmacológicas (Fundación Maria Wolff, 2010).

Grado de recomendación	TNF recomendadas		
	Paciente		1
<b>A</b>		<b>I. multi-componente</b>	
<b>B</b>	Estimulación cognitiva, entrenamiento AVD, musicoterapia, intervenciones conductuales, ejercicio físico, masaje y tacto	Educación y entrenamiento, asesoramiento y gestión de casos	Educación general, programas para prevenir sujeciones mecánicas
<b>C</b>	Ayudas externas, reminiscencia, validación, apoyo y psicoterapia, intervenciones sensoriales, terapia de luz, terapia con animales, arteterapia, terapia recreativa, intervenciones multi-componente	Apoyo, cuidados de respiro	

## 2.2 Musicoterapia

### 2.2.1 Definición

La Musicoterapia (MT) es la utilización de la música y/o sus elementos (sonido, ritmo, melodía, armonía) por un musicoterapeuta calificado, con un paciente o grupo, en un proceso destinado a facilitar y promover comunicación, aprendizaje, movilización, expresión, organización y otros objetivos terapéuticos relevantes, a fin de asistir las necesidades físicas, psíquicas, sociales y cognitivas (Asociación internacional de musicoterapia, 2012). Mientras que la asociación catalana, (2012), define la MT como la aplicación científica del arte de la música y la danza con finalidad terapéutica y preventiva, para ayudar a acrecentar y restablecer la salud mental y física del ser humano, mediante la acción del profesional musicoterapeuta.

En definitiva, la MT es una disciplina científica que utiliza como eje principal; el sonido, la música y el movimiento, cuyo objetivo primordial es mejorar la calidad de vida de las personas que sufren de demencias y sus cuidadores a través de la prevención y rehabilitación en un tratamiento (Gómez Gallego y Gómez García, 2015).

La MT es también la aplicación científica de la música, dirigida por el terapeuta en un contexto terapéutico para provocar cambios en el comportamiento. Dichos cambios provocan en la persona que pueda comprenderse mejor a sí misma y a su mundo, para poder ajustarse mejor y

más adecuadamente a la sociedad (National Association for Music Therapy, 2008).

Por último, los instrumentos musicales con los cuales este tipo de música se desarrolla reciben el nombre de Instrumentos Elementales, incluyen todos aquellos instrumentos fáciles de tocar, desde el punto de vista de la técnica ejecutora (Payés, 2014).

### **2.2.2 Aplicación de la musicoterapia**

La MT puede ser aplicada de manera individual o grupal. Además, existe una diferenciación tradicional entre dos técnicas: musicoterapia activa (MTA), la cual consiste en usar objetos que produzcan sonidos, instrumentos musicales o la voz, y musicoterapia receptiva (MTR), la cual se basa en escuchar música, métodos de relajación e imaginación guiada (Raglio y Gianelli, 2009).

En la práctica, la MTA consiste en establecer una relación musical con el paciente, el cual puede expresarse a través del uso del instrumento u objeto. Durante las sesiones de MTA es necesario ofrecer una amplia variedad de

posibilidad de sonidos, de manera que se adapten de la mejor manera a las preferencias de los pacientes (Guétin y cols, 2011).

Las sesiones de MTA incitan la actividad corporal y la creatividad y pueden mejorar la imagen personal y la sociabilización (Guétin y cols, 2013).

Respecto a la MTR, esta puede ser aplicada de tres maneras diferentes:

1. **Analítica:** En la cual la música es una herramienta efectiva para desencadenar emociones y estimular la verbalización del paciente (Lecourt, 1992). El rol del terapeuta consiste en recibir lo que emerge como resultado de la intervención, escuchar e incentivar la expresión y el desarrollo de ideas para que el paciente tome conciencia del proceso (Guétin y cols, 2013).
2. **Relajación psico-musical:** Se utilizan secuencias musicales de 20-30 minutos, subdividida en diferentes fases, las cuales gradualmente incentivan a la persona a relajarse (Atiwannapat, y cols, 2016).

3. **Reminiscencia:** El musicoterapeuta puede elegir un repertorio musical que refiera a la historia y cultura del paciente. Escuchar una canción popular revela la memoria afectiva e incita la reminiscencia de la memoria autobiográfica (Janata, Tomic y Rakowski, 2007).

Por otra parte, existen otra clasificación en la aplicación de la MT (Lin y cols, 2011).

- Terapia verbal: Consiste en entablar una conversación con el paciente, y de esa manera se trabaja en las áreas de la personalidad.
- Terapia no verbal: Se trabaja la comunicación a través de la gesticulación y el sonido. Se trabaja la expresión y manifestación de la personalidad y los sentimientos.

La asociación americana de musicoterapia (AMTA) fue creada en 1998, quienes acreditan a musicoterapeutas certificados por una junta, los cuales son entrenados a través de programas a nivel universitarios, masters o doctorados, completan un internado clínico obligatorio y aprueban el examen de título de la junta (Guetin y cols, 2013).

### **2.2.3 Efectos terapéuticos de la musicoterapia**

Los beneficios de la música en las emociones humanas han sido estudiados por mucho tiempo y existe evidencia empírica que sugiere que la música puede influenciar en el ánimo y otras condiciones psicológicas, además de mejorar la percepción sobre el mundo exterior (Mogos y cols, 2013).

A nivel fisiológico, la MT con tipos de música en específico, como tribal, New Age o clásica genera liberación de endorfinas, lo que provoca una respuesta de relajación generalizada, disminución de la frecuencia respiratoria, de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial y del tono muscular y agudiza la percepción auditiva y táctil (Mogos y cols, 2013). La MT alegre activa regiones cerebrales que usualmente responden ante sensaciones agradables como el estriado ventral, el cual se activa evocando recuerdos y sentimientos de felicidad, la corteza orbitofrontal y estimula las regiones somatosensoriales. Controversialmente, la música triste activa el hipocampo, la amígdala y áreas del lóbulo temporal que se involucran con efectos negativos en el estado de ánimo y la ansiedad (Vuilleumier y Trost, 2015).

La evidencia muestra a través de la imagenología y la conducta de los pacientes, que cantar tiene efectos positivos en la memoria al reclutar regiones cerebrales auditivas, motoras y además zonas asociadas a la memoria de

trabajo, como la corteza prefrontal dorsolateral e inferior, la corteza cingulada anterior y el lóbulo parietal inferior (Kleber y cols, 2009). A nivel de corteza cerebral, la música tiene la capacidad de desencadenar mecanismos neuroprotectores al promover la expresión de neurotrofinas (Orjuela rojas, 2014), de generar múltiples circuitos neuronales y reorganizarse según sus necesidades (Soria-Urios, Duque y García-Moreno, 2015), y de mejorar las funciones cognitivas, en específico la función ejecutiva, la atención selectiva (Mogos y cols, 2013; Vuilleumier y Trost, 2015; Zendel y Alain, 2012), y pueden mejorar temporalmente la memoria verbal y episódica (Hokkanen y cols, 2008).

Desde el punto de vista motor, las actividades musicales mejoran el balance y reducen el riesgo de caídas en la población de adultos mayores. En pacientes con hemiparesia o plejía de alguna extremidad. se utiliza como un método de rehabilitación complementaria a la terapia física y ayuda a restaurar la capacidad para realizar movimientos y restaurar la marcha (Vuilleumier y Trost, 2015).

En las alteraciones del lenguaje, la MT ha demostrado que la entonación melódica provoca el lenguaje por repetición, lo que favorece la expresión verbal de pacientes con daño cerebral (Mogos y cols, 2013), en adición estimula la comunicación y expresión verbal en el autismo (Soria-Urios, Duque y García-

Moreno, 2015). Por otra parte, se ha visto que estimula la comunicación mediante la expresión de los problemas y las inquietudes, mejora la autoestima, favorece la afectividad mediante el desarrollo emocional y promueve la sociabilidad, el mantenimiento de la memoria y la orientación (Thaut, 2015; Vuilleumier y Trost, 2015). La educación musical muestra efectos positivos en el control emocional en pacientes con daño cerebral (Talero-Gutiérrez, Zarruk-Serrano y Espinosa-Bode, 2004).

La MT, en muchos casos, puede ser un buen medio para frenar el deterioro de la conciencia biográfica, el lenguaje y la memoria, recuperar la visión positiva de la vida, mejorar el estado emocional, disminuir la SPCD e incentivar la comunicación verbal y no verbal, por lo que proporciona aumento en la calidad de vida. Si la música seleccionada es de su gusto, les puede calmar, entregar sentimientos y recuerdos positivos en relación a sí mismo y los demás (Craig, 2014).

Las intervenciones de MT disminuyen significativamente los niveles de ansiedad en pacientes con cáncer post sesiones de quimioterapia (Sepulveda-videosola, 2014), mejoran el ánimo, aumentan la tranquilidad, facilitan la reminiscencia, la expresión emocional y el movimiento, mejoran la sociabilidad, reducen el estrés y la agitación, mejoran la efectividad del rendimiento cognitivo

y disminuyen los niveles de depresión de adultos mayores institucionalizados, mejorando la calidad de vida (Olave-Sepúlveda y Ubilla-Bustamante, 2011).

También tiene objetivos educativos, ya que potencia el desarrollo personal a través de la superación de discapacidades de aprendizaje, y ayuda a resolver problemas psicológicos y a cambiar conductas erráticas (Robbins, 1980).

En los últimos años, se ha explorado la efectividad de la MT en la reducción del dolor durante las cirugías, enfermedades terminales, cuidados intensivos y en la rehabilitación de personas drogodependientes (Meghani, Hadidi y Lindquist, 2017).

### **3 OBJETIVOS**

### **3.1 Objetivo general**

Determinar mediante una revisión bibliográfica de artículos publicados desde el año 2012, si las intervenciones de musicoterapia son efectivas en reducir la sintomatología psicológica-conductual y cognitiva provocada por el trastorno neurocognitivo mayor.

### **3.2 Objetivos específicos**

- Describir el contexto actual en el que se aplica la musicoterapia.
- Evaluar la calidad metodológica de los artículos encontrados.
- Analizar las variables utilizadas y los resultados de los ensayos seleccionados.
- Realizar una discusión en base a los resultados publicados en dichos artículos

## **4 MATERIALES Y METODOS**

### **4.1 Estrategias de búsqueda**

Se realizó una búsqueda bibliográfica desde septiembre del año 2016 hasta febrero del año 2017, en las siguientes bases de datos electrónicas especializadas en la publicación de artículos científicos: PubMed, Wiley Online Library, Science Direct y Springer.

En la primera búsqueda se incluyeron las siguientes palabras claves: “Music” “Therapy” “Dementia”.

En la segunda búsqueda se incluyeron las siguientes palabras claves: “Music” “Therapy” “Alzheimer”.

Los filtros utilizados en la búsqueda fueron: artículos publicados desde el año 2012 hasta febrero 2017 y que estuvieran disponibles en idiomas español o inglés.

## **4.2 Criterios de aceptación temáticos**

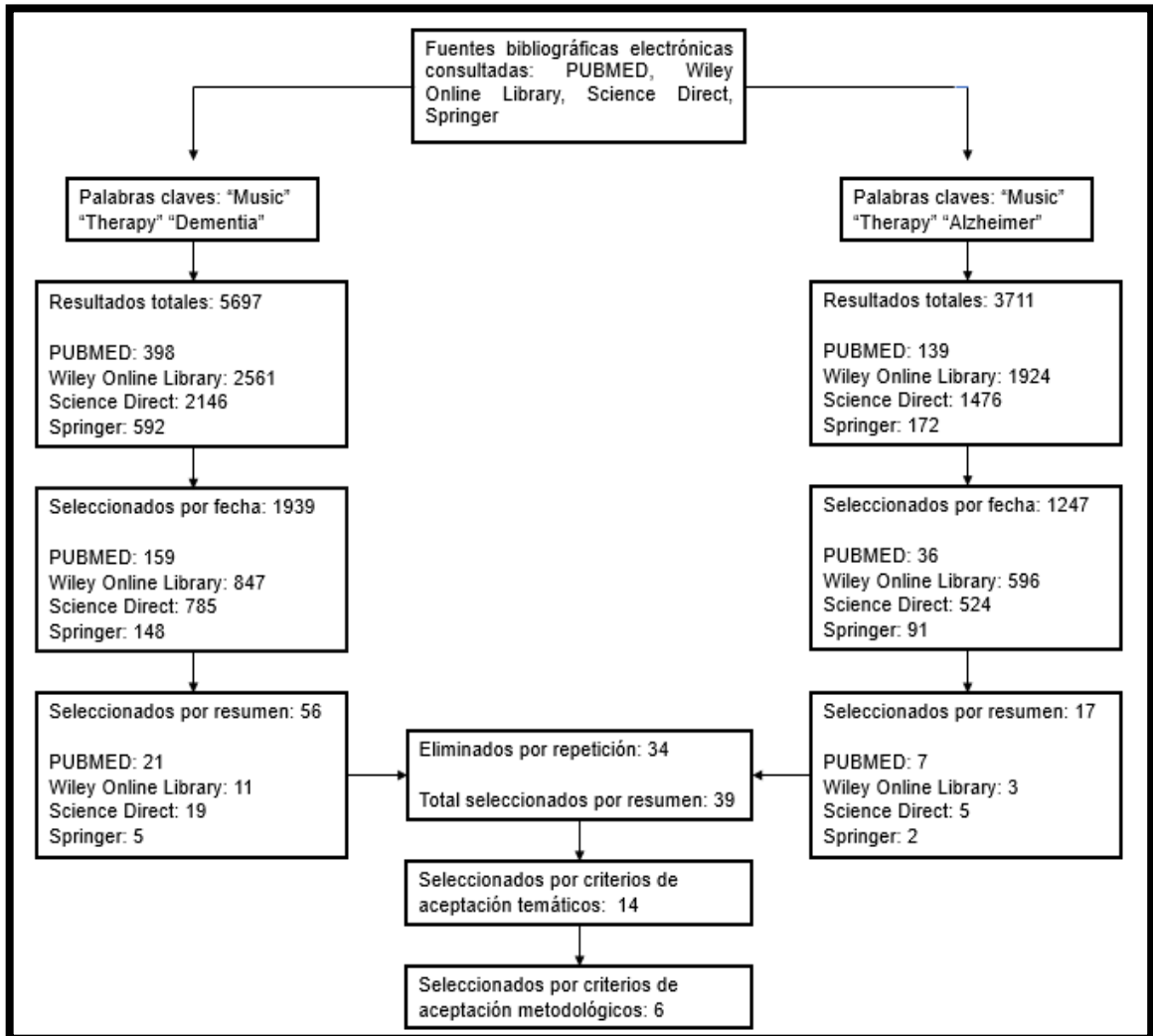
Para que los artículos sean incluidos en la revisión, deben cumplir con los siguientes criterios:

1. Ser un ensayo clínico aleatorizado controlado.
2. Que al menos un grupo de estudio realice la intervención musicoterapia en cualquiera de sus formas de manera exclusiva.
3. Los participantes del estudio deben estar diagnosticados con demencia o enfermedad de Alzheimer en cualquiera de sus etapas.
4. Que presenten medición de los resultados claves al menos al inicio y al final de la intervención.

## **4.3 Criterios de aceptación metodológicos**

Para que los artículos fueran incluidos en el estudio, deben obtener una puntuación mayor o igual a 7 en la escala PEDro.

La estrategia de búsqueda y sus resultados se muestran en la .



**Figura 1.** Esquema conceptual de la estrategia de búsqueda y sus resultados

#### **4.4 Calidad metodológica**

La calidad metodológica fue valorada a través de la escala Pedro, la cual tiene como propósito calificar la validez interna del ensayo, exceptuando el ítem 1, que hace referencia a la validez externa. Por esa razón, la puntuación total es de 10 puntos (Maher y cols, 2003).

Para que un estudio sea considerado de buena calidad metodológica debe alcanzar un puntaje de 6 a 8 en la escala PEDro, y para que sea de excelente calidad metodológica debe alcanzar un puntaje de 9 a 10 (Hariohm, Prakash y Saravankumar, 2015). Sin embargo, en estudios en donde el enmascaramiento de los terapeutas y de los participantes no es posible, se considera 5 o 6 puntos para un artículo de alta calidad metodológica, y 7 u 8 puntos para un artículo de excelente calidad metodológica (Maher y Cols, 2003). Debido a esto se consideraron los artículos que cumplieran con 7 o más puntos.

#### **4.5 Recopilación de datos de los artículos**

Una vez realizada la búsqueda y descargados los artículos que cumplían con el tema según lo leído en sus resúmenes, éstos fueron analizados en relación al cumplimiento de los criterios de aceptación temáticos, para luego ser analizados según los criterios de aceptación metodológicos mediante la escala PEDro.

## 5 RESULTADOS DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA BIBLIOGRÁFICA

Luego de filtrar la búsqueda por fecha, se obtuvieron 3186 resultados provenientes de todas las fuentes bibliográficas, los cuales fueron analizados. De estos, 14 aprobaron los criterios temáticos, y finalmente 6 aprobaron los criterios metodológicos, por lo que fueron incluidos en la revisión.

A continuación, se nombran, se describe la metodología y resultados de los estudios seleccionados.

### 5.1 Artículos analizados

1. Individual music therapy for agitation in dementia: an exploratory randomized controlled trial

(Ridder y cols, 2013)

En este estudio se analizaron los efectos de la musicoterapia individual en la agitación de personas con demencia moderada-severa viviendo en

hogares de cuidado, y explorar sus efectos en la medicación psicotrópica y calidad de vida.

Este es un ensayo cruzado que se basó en 42 participantes diagnosticados con demencia, los cuales fueron distribuidos aleatoriamente a una secuencia 2 sesiones semanales durante un periodo de 6 semanas de musicoterapia individual y 6 semanas de cuidado usual.

Los resultados claves incluyeron agitación medida con “Cohen-Mansfield Agitation Inventory), calidad de vida medida con (Alzheimer’s Disease-Related Quality of Life), y la necesidad de medicación, los cuales fueron evaluados por un asesor cegado a la distribución de los grupos, al inicio de la intervención, a la 7ma semana y 14ava semana.

Los resultados indicaron que la agitación disminuyó significativamente durante las sesiones de MT, al igual que la prescripción a medicamentos psicotrópicos. Por lo que se concluye que seis semanas de MT puede reducir la agitación y previene el alza en la medicación en personas con demencia.

2. The effect of music therapy compared with general recreational activities in reducing agitation in people with dementia: a randomised controlled trial.

(Vink y cols, 2012)

El objetivo de este estudio fue comparar los efectos de la musicoterapia con las actividades recreacionales diarias utilizadas en reducir la agitación de las personas con demencia.

Este ensayo se basó en 94 pacientes diagnosticados con demencia, los cuales fueron distribuidos al azar en dos grupos, grupo de musicoterapia y grupo de actividades generales, los cuales fueron realizados por 40 minutos, dos veces a la semana por 4 meses.

El indicador clave fue agitación, la cual se midió utilizando “Cohen Mansfield Inventory”, la evaluación de la agitación fue realizada en 4 instancias, (i) 1 hora antes de la sesión, (ii) 1 hora después de la sesión, (iii) 2 horas posteriores a la sesión, (iv) 4 horas posteriores a la sesión. El cegamiento de los evaluadores no pudo ser garantizado.

En ambos grupos se encontró una reducción en los síntomas de agitación desde la primera hora a la 4ta hora post sesión. Dicha reducción fue mayor en el grupo de musicoterapia, pero la diferencia entre grupos no fue significativa estadísticamente.

Ambas terapias sirven para disminuir la agitación por un corto periodo de tiempo, pero no hay beneficios adicionales de la musicoterapia en comparación a las actividades generales.

3. The Impact of Group Music Therapy on Depression and Cognition in Elderly Persons With Dementia: A Randomized Controlled Study

(Chu y Cols, 2014)

En este estudio se examinó la efectividad de un grupo de musicoterapia para mejorar la depresión y retrasar el deterioro de las funciones cognitivas en adultos mayores con demencia.

Este estudio se basó se 104 pacientes que fueron distribuidos al azar en el grupo experimental o grupo control. El primero recibió 12 sesiones de musicoterapia (dos sesiones de 30 minutos por semana durante 6 semanas), y

el grupo control recibió sus cuidados estándar. Los pacientes fueron cegados para la distribución de los grupos.

Los indicadores claves fueron depresión y cognición, los cuales fueron medidos con “Chinese Version of the Cornell Scale for Depression in Dementia (C-CSDD)” y “Mini-Mental State Examination (MMSE)” respectivamente.

Las mediciones se realizaron 1 semana antes de la intervención, a la sexta sesión de la intervención, a la 12ava sesión de intervención y 1 mes post término de la intervención.

Los resultados indican que el grupo de musicoterapia redujo la depresión en personas con demencia. Las mejorías en la depresión ocurrieron inmediatamente después de la terapia musical y duraron aparentemente durante todo el curso de la intervención. Los niveles de cortisol no disminuyeron significativamente en el grupo de musicoterapia.

La función cognitiva mejoro significativamente a la sexta sesión de la intervención, a la 12ava y 1 mes post término de la intervención. El grupo de musicoterapia tuvo mejor impacto en pacientes con demencia leve a moderada.

El grupo de intervención musical parece ser una terapia no invasiva y de bajo costo que reduce la depresión en adultos mayores con demencia leve a moderada. También retrasa el deterioro de las funciones cognitivas, particularmente la memoria a corto plazo. Los grupos de musicoterapia pueden ser una intervención apropiada entre los adultos mayores con demencia leve a moderada.

4. The effects of the music-with-movement intervention on the cognitive functions of people with moderate dementia: a randomized controlled trial

(Cheung, 2016)

El objetivo de este estudio fue examinar los efectos de una intervención de música con movimiento (MM) por seis semanas en comparación a una intervención de escuchar música (ML) y actividad social (SA), en las funciones cognitivas de personas con demencia moderada en el tiempo.

Este ensayo se basó en 165 residentes con demencia moderada que fueron distribuidos aleatoriamente dentro de los 3 grupos. Los pacientes en el grupo MM recibieron 12 semanas de un programa dirigido por un profesional en el cuidado de pacientes con demencia, mientras que los pacientes en el grupo

ML escucharon su música preferida y los pacientes del grupo SA tuvieron la oportunidad de conversar sobre sus experiencias y preferencias.

Se evaluaron función cognitiva, síntomas depresivos y ansiedad, mediante los siguientes instrumentos: MMSE, Geriatric Depression Scale y RAID scale respectivamente, al inicio, a la 6ta semana y a las 6 semanas posteriores al final de la intervención. Los evaluadores fueron cegados para la distribución de los grupos.

Grandes mejoras en memoria y síntomas depresivos fueron encontrados en el grupo MM, dichos efectos pueden durar hasta 6 semanas post intervención. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas para los otros indicadores. Además, no se encontraron diferencias significativas en los grupos de ML o SA. Este estudio sugiere que la intervención MM puede ser útil para mejorar la función cognitiva y síntomas depresivos en personas con demencia.

5. STAM Protocol in Dementia: A Multicenter, Single-Blind, Randomized, and Controlled Trial

(Ceccato y cols, 2012)

El protocolo STAM-Dem está basado en la musicoterapia y está diseñado para ser usado en la rehabilitación de las funciones cognitivas en pacientes adultos mayores con demencia. Este estudio examinó la efectividad de dicho protocolo.

Este fue un estudio multicéntrico, simple ciego, aleatorizado y controlado que incluye a 51 pacientes distribuidos en grupo experimental y grupo control. En el primero se aplicó el protocolo STAM-Dem en dos sesiones semanales de 45 minutos por 12 semanas, en adición a los cuidados usuales. Aquellos en el grupo control recibieron sólo los cuidados usuales.

Los resultados claves fueron función cognitiva, ánimo y agitación, los cuales se midieron mediante el Mini-Mental State Examination (MMSE), Geriatric Depression Scale (GDS), y Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) respectivamente. Las mediciones se realizaron una semana antes de comenzar la intervención y una semana posterior al término de la misma, mediante un evaluador que fue cegado a la distribución de los grupos.

En el grupo experimental hubo una mejora significativa en las funciones cognitivas y en los síntomas de depresión y agitación. Este estudio sugiere que el protocolo es confiable para ser utilizado en pacientes diagnosticados con demencia para mejorar la sintomatología conductual y cognitiva.

6. Effect of Active Music Therapy and Individualized Listening to Music on Dementia: A Multicenter Randomized Controlled Trial

(Raglio, 2015)

Este ensayo tuvo por objetivo examinar los efectos de la musicoterapia (MT) y la terapia de escuchar música individualizada (LtM) en síntomas conductuales y psicológicos en personas con demencia.

120 pacientes diagnosticados con demencia moderada a severa provenientes de 9 institutos en Italia fueron distribuidos al azar en el grupo MT, grupo LtM o grupo SC (Cuidado usual). Los participantes del grupo MT recibieron 20 sesiones de 30 minutos cada una, dos veces a la semana durante 10 semanas en adición a su cuidado usual. Los pacientes del grupo LtM recibieron durante el mismo tiempo su cuidado usual más una lista con canciones de su preferencia para escuchar, sin embargo, no tuvieron

interacción con especialistas o cuidadores. Los participantes del Grupo SC recibieron sólo su cuidado usual.

Las evaluaciones fueron realizadas por personas cegadas a la distribución de los grupos. Para evaluar síntomas conductuales y psicológicos se utilizaron los siguientes instrumentos: The Neuropsychiatric Inventory (NPI), Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD), y Cornell-Brown Scale for Quality of Life in Dementia (CBS-QoL), los cuales fueron administrados al inicio, al final y al segundo mes después del tratamiento.

Todos los grupos intervenidos mostraron mejorías significativas a través del tiempo en la reducción de la SPCD, depresión y aumentar la calidad de vida de los pacientes con demencias, sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los grupos intervenidos con MT, LtM en adición a SC, en comparación al grupo SC.

## 5.2 Calidad metodológica de los artículos (Ver Tabla 3).

Criterios	Art.1	Art.2	Art.3	Art.4	Art.5	Art.6
-----------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

**Tabla 3.** Análisis de la calidad metodológica de los artículos.

1.Los criterios de elección fueron especificados.	1	1	1	1	1	1
2.Los sujetos fueron asignados al azar a los grupos.	1	1	1	1	1	1
3.La asignación fue oculta.	0	1	1	1	1	1
4.Los grupos fueron similares al inicio en relación a los indicadores de pronóstico más importantes.	1	1	1	1	1	1
5.Todos los sujetos fueron enmascarados.	0	0	0	0	0	0
6.Todos los terapeutas que administraron la terapia fueron enmascarados.	0	0	0	0	0	0
7.Todos los evaluadores que midieron al menos un resultado clave fueron enmascarados.	1	0	1	0	1	0
8.Las medidas de al menos uno de los resultados clave fueron obtenidas de más del 85% de los sujetos inicialmente asignados a los grupos.	1	1	1	1	1	1
9.Se presentaron resultados de todos los sujetos que recibieron tratamiento o fueron asignados al grupo control, o cuando esto no pudo ser, los datos para al menos un resultado clave fueron analizados por “intención de tratar”.	1	1	1	1	0	1
10.Los resultados de comparaciones estadísticas entre grupos fueron informados para al menos un resultado clave.	1	1	1	1	1	1
11.El estudio proporciona medidas puntuales y de variabilidad para al menos un resultado clave.	1	1	1	1	1	1
<b>Puntuación total:</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>7</b>

## 6 DISCUSIÓN

Dentro de los seis estudios existen tres objetivos en común, disminuir la sintomatología psicológica y conductual (Depresión, agitación y ansiedad), retrasar el deterioro de las funciones cognitivas y mejorar la calidad de vida.

Todos los artículos incluidos en esta revisión lograron reducir significativamente la ansiedad, la depresión y la agitación, esto concuerda con una larga data de artículos que respaldan los efectos de la musicoterapia en la reducción de las alteraciones emocionales (Mogos y cols, 2013; Vuilleumier y Trost, 2015; Olave-Sepúlveda y Ubilla-Bustamante, 2011; Zendel y Alain, 2012).

Las intervenciones de MT son efectivas en aliviar conductas de agitación, reducir el estrés y mejorar la capacidad para sociabilizar con familiares, profesionales y otros pacientes con TNM (Ridder y cols, 2013; Vink y cols, 2012), lo anteriormente expuesto se adhiere otros autores que han encontrado efectos similares de las sesiones de MT en pacientes con cáncer que cursan con desequilibrios emocionales o pacientes adultos mayores con cuadros depresivos (Sepúlveda-Vidosola, 2014; Olave-Sepúlveda y Ubilla-Bustamante, 2011).

Siguiendo la misma línea, Raglio y cols, (2015) y Ridder y cols, (2013) encontraron que al lograr la reducción de los síntomas de agitación de los pacientes con TNM, se genera una extensión de los beneficios de manera indirecta hacia los cuidadores y familiares de los pacientes, los cuales muestran cambios positivos en el ánimo y en la calidad de vida, probablemente atribuido al menor desgaste emocional al interactuar con el nuevo paciente compensado, esta ampliación de la MT ha sido encontrada también en el manejo de la ansiedad de pacientes oncológicos y sus cuidadores durante la hospitalización (Cabral-Gallo, 2014).

Cheung (2016), y Ceccato y cols, (2012) expusieron que las intervenciones de MT realizadas con regularidad, tales como cantar y escuchar música pueden tener un importante rol en la mantención de las habilidades cognitivas (atención, función ejecutiva, orientación, y memoria remota y episódica), mejorando el ánimo y la calidad de vida de las personas, lo que se encuentra en total concordancia con otros artículos que explican que la música se acompaña de un aumento en la activación funcional de la corteza somatosensorial primaria de forma bilateral, además de activación en la corteza prefrontal, ganglios basales y tálamo (Kleber y cols, 2009; Orjuela Rojas, 2014). La evidencia muestra a través de la imagenología y la conducta de los

pacientes, que cantar tiene efectos positivos en la memoria al reclutar regiones cerebrales auditivas, motoras y además zonas asociadas a la memoria de trabajo, como la corteza prefrontal dorsolateral e inferior, la corteza cingulada anterior y el lóbulo parietal inferior (Hickok y cols, 2003; Brown y cols, 2006). En adición, los beneficios de la musicoterapia han sido explicados mediante el aumento de la activación cerebral global y de los mecanismos de plasticidad, lo cual favorece la atención y la orientación temporo-espacial (Meghani, Hadidi y Lindquist, 2017).

Chu y Cols, (2014) expuso que las intervenciones basadas en la música pueden mejorar temporalmente la memoria verbal y logra optimizar la función cognitiva en general, lo que ha sido previamente estudiado en pacientes adultos mayores que no necesariamente cursan con una demencia, quienes mostraron un aumento en la velocidad del procesamiento de información y mejoras en la memoria (Thompson y cols, 2005; Bruer y cols, 2007)

En adición, Ridder y cols (2013), encontraron una disminución en la necesidad de medicación en los pacientes que atendieron a las sesiones de musicoterapia, lo que ha sido estudiado y publicado anteriormente (Gómez Gallegos y Gómez García, 2015).

Respecto a la duración de los efectos de la MT, en los estudios incluidos y analizados se realizaron entre 12 a 36 sesiones de musicoterapia (dos sesiones semanales), durante 30-45 minutos, para lograr un efecto positivo a largo plazo en las manifestaciones clínicas del TNM. Chu y Cols, (2014) identificó que escuchar música o bailar pueden tener beneficios a largo plazo en las funciones cognitivas, motoras y el estado emocional de pacientes con demencia temprana, esto se encuentra en directa relación con otros autores que plantean que al menos 8 sesiones de musicoterapia, evidentemente provoca mejorías a largo plazo en el estado emocional de pacientes con depresión o que cursen con alteraciones emocionales provocadas por otras enfermedades (Soria-Urios, Duque y García-Moreno, 2015; Kattenstroth y cols 2010; Zendel y Alain, 2012). Sin embargo, no se ha comprobado si una vez finalizadas las sesiones este efecto perdura. En cuanto al efecto a corto plazo, habría una considerable disminución de la agitación después de 35 minutos, que se mantiene por al menos una hora y en el mejor caso persistía por el resto de la tarde (Gerdner, 2000; Brotons y Pickett-Cooper, 1996).

Por otro lado, es necesario hacer una distinción en la aplicación de musicoterapia activa versus musicoterapia receptiva, como lo hizo Raglio y cols (2015), quien obtuvo una reducción de la SPCD en ambos grupos (MTA Y MTR), aunque levemente mayor en el grupo de MTA, lo anteriormente expuesto

ha sido observado también en pacientes institucionalizados por problemas psicológicos-conductuales, cuyo estado emocional mejoró significativamente durante las intervenciones de MTA, y no así durante las intervenciones de MTR (Hokkanen y cols, 2008).

La musicoterapia puede ser aplicada de forma grupal o individual, Ceccato y cols, (2012), Chu, (2014), Vink y cols, (2012) y Cheung, (2016), aplicaron la terapia de forma grupal y encontraron mejoras significativas en el estado anímico de los pacientes, estos hallazgos se explicarían a través de los efectos en las relaciones interpersonales y habilidades sociales que los pacientes adquieren al interactuar con sus pares y obtener un sentido de pertenencia en dicho grupo, lo que finalmente provocaría la reducción de síntomas como la depresión y la ansiedad (Olave-Sepúlveda y Ubilla-Bustamante, 2011).

En todos los artículos analizados en este estudio, se realizaron las intervenciones de MT con música de preferencia de los pacientes y/o que les resultara familiar de acuerdo a su edad, esto sería un factor fundamental para conseguir los resultados positivos, considerando que se ha postulado anteriormente que las intervenciones con música familiar por un grupo de musicoterapeutas calificados y con optima frecuencia de sesiones, esto es 2 a 3

veces por semana, durante 30-50 minutos, se obtienen los mejores resultados en la reducción de trastornos conductuales (Talero-Gutiérrez, Zarruk-Serrano y Espinosa-Bode, 2004).

Así mismo, todos los artículos seleccionados, recurrieron a terapeutas calificados y especializados para realizar las sesiones de MT, lo que corresponde a un factor importante considerando que se ha informado que la European Music Therapy Confederation (EMTC), en español, la Confederación de Musicoterapia Europea, es la única asociación europea de musicoterapia reconocida por la Unión Europea para regular el ejercicio de esta profesión, confederación que además tiene bajo su amparo a la Asociación Española de Musicoterapeutas Profesionales (AEMP), quienes plantean que musicoterapeuta es aquella persona en posesión del Título Universitario de Postgrado en Musicoterapia y su respectiva acreditación, con motivo de garantizar la adecuada cualificación de los musicoterapeutas españoles (Mateos Hernández, 2011).

Es necesario mencionar que si bien la MTA fue efectiva en reducir la SPCD, la MTR y otras actividades recreacionales como cocina, manualidades, lectura y juegos de mesa también lograron disminuirlas, aunque en menor porcentaje. Raglio y cols, (2015), encontró una reducción de 28% en el grupo

de MTA, de un 12% en el grupo de MTR y un 21% en los pacientes que asistieron a sesiones de actividades recreativas como lectura y juegos de mesa, esto se corresponde con otros hallazgos en pacientes con manifestaciones clínicas similares, en donde tuvieron una reducción de la agitación después de atender intervenciones recreacionales como la lectura (Sung y cols, 2011).

Chu y cols, (2014) y Ceccato y cols, (2012), tuvieron las mayores reducciones de la SPCD, esto puede ser explicado mediante la metodología utilizada, ya que los pacientes debían tener demencia leve a moderada para ser incluidos en el estudio, esto es explicado debido a que la severidad cognitiva en los últimos estadios de la enfermedad es tan grave que influenciaría de manera negativa en la eficacia de las intervenciones de MT sobre la función cognitiva y la depresión (Laitinen y cols, 2015).

Una fortaleza dentro de los artículos analizados fue el instrumento de evaluación de la agitación, Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) específicamente, la cual ha tenido gran difusión, y ha sido empleado en diversos estudios, incluyendo estadios avanzados de las demencias, mostrando buena fiabilidad entre observadores y validez concurrente, por esta razón puede considerársele el instrumento estándar para la evaluación de la agitación (Marx y cols, 1989).

Otra fortaleza de este estudio es que los ensayos analizados utilizaron The RAID score para evaluar la ansiedad, la cual es la herramienta validada que se utiliza actualmente (Lin y cols, 2011). Este es un factor importante, considerando que existe una gran falta de confiabilidad en las herramientas para medir la ansiedad en la población adulto mayor, ya que las escalas actuales varían en la construcción de los síntomas y se confunden con las escalas de depresión (Gibbons y cols, 2006).

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentra la escasa cantidad de artículos científicos de buena calidad metodológica que se pudieron obtener en la búsqueda bibliográfica. En adición, la extrapolación de los estudios se ve afectada ya que ningún estudio utilizó la misma combinación entre la distribución de los grupos y el tipo de musicoterapia.

En los aspectos positivos de esta revisión sistemática se encuentra la amplia cantidad de bases de datos electrónicas utilizadas para la búsqueda de artículos, la utilización de una escala válida para medir la calidad metodológica de los artículos seleccionados y una búsqueda de información actualizada para mejorar el conocimiento sobre el tema.

## 7 CONCLUSIÓN

En esta revisión sistemática, que incluye artículos entre los años 2012 y 2016, se concluye que la musicoterapia puede ser efectiva en reducir la sintomatología psicológica-conductual y cognitiva en adultos mayores con trastorno neurocognitivo mayor, y dicha efectividad va a depender siempre de factores como el tipo de musicoterapia que se aplique, la cantidad de sesiones y la duración de cada sesión, además del estadio de la enfermedad que cursen los pacientes. Los resultados beneficiosos pueden ir en aumento siempre y cuando, los pacientes atiendan intervenciones de musicoterapia activa o pasiva, en los estadios iniciales de la enfermedad, al menos dos veces a la semana y en sesiones que duren entre 30-45 minutos. Sin embargo, se necesitan mayor cantidad de ensayos clínicos aleatorizados, con buena o excelente calidad metodológica, que aporten datos de mayor confiabilidad a la relación de la musicoterapia en la reducción de la sintomatología psicológica-conductual y cognitiva en pacientes con trastorno neurocognitivo mayor.

El objetivo de esta revisión sistemática es aportar a la comunidad de profesionales y técnicos que se desempeñen en rehabilitación de adultos mayores con demencia, con una visión actualizada del trastorno neurocognitivo mayor y el desafío que significa actualmente como problema de salud pública a nivel país y mundialmente, y además, orientar la práctica clínica de la musicoterapia para lograr mejores resultados, por el bien estar de los pacientes.

Por otra parte, se espera que la práctica de la musicoterapia se plantee como una terapia complementaria al tratamiento convencional de las demencias, y ampliar las opciones terapéuticas de los pacientes y los profesionales con medicina basada en la evidencia.

Finalmente, se sugiere la inclusión de la musicoterapia como tratamiento kinésico en adición al convencional en todos los hogares de ancianos o centros de rehabilitación integral del adulto mayor, y de esa manera potenciar una vejez saludable, activa e independiente.

Queda la invitación a continuar la investigación de los efectos de las terapias no farmacológicas en diversas patologías y generar más aporte basado en la evidencia, para ampliar los horizontes de la kinesiología.

## 8 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahn, S., y Ashida, S. (2012). Music therapy for dementia. *Maturitas*, 71(1), pp. 6-7.

Alvarado, A., y Salazar, A. (2014). Aging concept analysis. *Gerokomos*, 25(2), pp. 57-62.

Álvarez, M., Pedroso, I., De la Fe, A., Padrón, A., Álvarez, M., y Álvarez, L. (2008). *Revista Mexicana de Neurociencia*, 9(3), pp. 196-201.

Auld, D., Kornecooka, T., Bastianetto, S., y Quiriona, R. (2002). *Progress in Neurobiology*, 68(3), pp. 209-245.

Avello, M., y Suwalsky, M. (2014). Antioxidant capacity of *Ugni molinae* fruit extract on human erythrocytes: an in vitro study. (2014). *The journal of membrane biology*, 247(8), pp.703-712.

Bertram, L., Lill, C., Tanzi, R. (2010). The genetics of Alzheimer disease: Back to the future. *Neuron*, 68(2), pp.270-281.

Blanco, F. (2017). Consideraciones actuales sobre la Estomatología geriátrica y su importancia para una longevidad saludable. *Revista Médica Electrónica*, 39(1), pp. 1-83.

Bloom, G. (2014). Amyloid- $\beta$  and tau: The trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurology*, 71(4), pp.505-508.

Brinton, R. (2001). Cellular and molecular mechanisms of estrogen regulation of memory function and neuroprotection against Alzheimer's disease: recent insights and remaining challenges. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 8(3), pp.121-133.

Briones, F., Cáceres, T., y Jarpa, M. (2010). Detección de b-Amiloide, Proteína TAU Hiperfosforilada y Ubiquitina por Técnica de Inmunohistoquímica en Cerebros de Caninos Mayores de 10 Años. *International Journal of Morphology*, 28(4), pp. 1255-1261.

Carballo, V., Arroyo, M., Portero, M., y Ruiz, J. (2013). Efectos de la terapia no farmacológica en el envejecimiento normal y el deterioro cognitivo: consideraciones sobre los objetivos terapéuticos. *Neurología*, 28(3), pp. 160-168.

Casanova Sotolongo, P., Casanova Carillo, P., y Casanova Carillo, C. (2004). La memoria. Introducción al estudio de los trastornos cognitivos en el envejecimiento normal y patológico. *Revista de Neurología*, 38(5), pp.469-472.

Cancino, M., Rehbein, L. (2015). Anticipatory signs and risk factors for mild cognitive impairment: A synoptic view. *Terapia Psicológica*, 34(3), pp.183-189.

Crespo, D., y Fernández, C. (2012). Brain changes in normal and pathological aging summary. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 12(1), pp.21-36.

Custodio, N., Herrera, E., Lira, D., Montesinos, R., Linares, J., y Bendezú, L. (2012). Mild cognitive impairment: where does normal ageing end and where dementia begins?. *Anales de la Facultad de Medicina*, 73(4), pp. 321-330.

De Calignon, A., Polydoro, M., Suárez, M., William, C., Adamowicz, D., Kopeikina, K., y cols. (2012). Propagation of Tau Pathology in a Model of early Alzheimer's disease. *Neuron* 73(4), pp. 685-697.

Dubois, B., Feldman, H., Jacova, C., Cummings, J., Dekosky, S., Barberger-Gateau, P., y cols. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *The Lancet Neurology*, 9(11), pp. 1118-1127.

Duque-Castaño, M., Roldán, J., Arango, J., Arcos, M., Cubillo, H., y Lopera, F. (1999). Hallazgos neuropatológicos en la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano. *Revista de Neurología*, 29(1), pp. 1-6.

Emre, M., y Qizilbash, N. (2001). Experimental approaches and drugs in development for the treatment of dementia. *Expert Opinion on Investigational drugs*, 10(4), pp. 607-617.

Falque-Madrid, L. (2014). La evidencia científica y el arte de envejecer. *Anales Venezolanos de Nutrición*, 27(1), pp. 110-118.

Fernández-Ballesteros, R., Zamarrón, M., López, M., Molina, M., Díez, J., Montero, P., y cols. (2010). Envejecimiento con éxito: criterios y predictores. *Psicotherma*, 22(4), pp. 641-647.

Ferri, C., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganquli, M., y cols. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet (London, England)*, 366(9503), pp. 2112-2117.

Francis, P., Palmer, A., Snape, M., y Wilcock, G. (1999). The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 66(2), pp. 137-147.

Franze, K., Janmey, P., y Guck, J. (2013). Mechanics in neuronal development and repair. *Annual review of biomedical engineering*, 15, pp. 227-251.

Gauthier, S. (2001). Alzheimer's disease: current and future therapeutic perspectives. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 25(1), pp. 73-89.

Graff, M., Adang, E., Vernooij-Dassen, M., Dekker, J., Jonsson, L., Thijssen, M., y cols. (2008). Community occupational therapy for older patients with dementia and their care givers: cost effectiveness study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 336(7636), pp. 134-138.

Ince, P., Perry, E., y Morris, C. (1998). Dementia with Lewy bodies: a distinct non-Alzheimer dementia syndrome?. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, 8(2), pp. 299-324.

Landinez, N., Contreras, K., y Castro, A. (2012). Proceso de envejecimiento, ejercicio y fisioterapia. *Revista Cubana de Salud Pública*, 38(4), pp. 562-580.

Ling, Y., Morgan, K., y Kalsheker, N. (2003). Amyloid precursor protein (APP) and the biology of proteolytic processing: relevance to Alzheimer's disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 35(11), pp. 1505- 1535.

Liu, F., Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., y Gong, C. (2005). Contributions of protein phosphatases PP1, PP2A, PP2B and PP5 to the regulation of tau phosphorylation. *European Journal of Neuroscience*, 22(8), pp. 1942-1950.

Liu, J., Li, M., Lan, W., Wu, F., Pan, Y., y Wang, J. (2016). Classification of Alzheimer's disease using whole brain hierarchical network. *IEEE/ACM transactions on computational biology and bioinformatics*, 14(8), pp. 1-10.

Lopera Restrepo, F. (2012). La enfermedad de Alzheimer familiar. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 12(1), pp. 163-188.

MacLeod, R., Hillert, E., Cameron, R., y Baillie, G. (2015). The role and therapeutic targeting of  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -secretase in Alzheimer's disease. *Future Science OA*, 1(3).

Singh-Manoux, A., Kivimaki, M., Glymour, M., Elbaz, A., Berr, C., Ebmeier, K., y cols. (2012). Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 344(7622), pp. 1-8.

Martin, L., Latypova, X., Wilson, C., Magnaudeix, A., Perrin, M., Yardin, C., y cols. (2013). Tau protein kinases: Involvement in Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, 12(1), pp. 289-309.

Menéndez, S., Padrón, N., y Llibre, J. (2002). Péptido Beta amiloide, proteína tau y enfermedad de Alzheimer. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 21(4), pp. 253-261.

Mittleman, M., Haley, W., Clay, O., y Roth, D. (2006). Improving caregiver well-being delays nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 67(9), pp. 1592-1599.

Olazarán, J., Reisberg, B., Clare, L., Cruz, I., Peña, J., Del Ser, T., y cols. (2010). Eficacia de las terapias no farmacológicas en la enfermedad de Alzheimer: una revisión sistemática. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 30(1), pp. 161-178.

Morelo, L., y Masegú, C. (2009). Novedades terapéuticas en enfermedad de Alzheimer. *Revista de Medicina*, 8(1), pp. 1-11.

Nicolas, G., Charbonnier, C., Campion, D. (2016). From common to rare variants: The genetic component of Alzheimer disease. *Human heredity*, 81(3), pp. 129-141.

O'Brien, J., y Thomas, A. (2015). Vascular Dementia. *Lancet (London, England)*, 386(10004), pp. 1698-1706.

González, F., Buonanotte, F., y Cáceres, M. (2015). Del deterioro cognitivo leve al trastorno neurocognitivo menor: avances en torno al constructo. *Neurología Argentina*, 7(1), pp. 51-58.

Petretto, D., Pili, R., Gaviano, L., López, C., y Zuddas, C. (2016). Envejecimiento activo y de éxito o saludable: una breve historia de modelos conceptuales. *Revista Española de Geriátría y Gerontología*, 51(4), pp. 229-241.

Rioseco, R., Quezada, M., Ducci, M., y Torres, M. (2008). Cambio en las redes sociales de adultos mayores beneficiarios de programas vivienda social en Chile. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 23(3), pp. 147-153.

Rovelet-Lecrux, A., Hannequin, D., Raux, G., Le Meur, N., Laquerriere, A., Vital, A., y cols. (2006). APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nature Genetics*, 38(1), pp. 24-26.

Galván, V., Mikhailova, I., y Dzib, A. (2014). La relación entre los procesos de lecto-escritura y la música desde la perspectiva neurocognitiva. *Revista Chilena de Neuropsicología*, 9(2), pp. 21-24.

Swerdlow, R. (2007). Pathogenesis of Alzheimer's disease. *Clinical Interventions in Aging*, 2(3), pp. 347-359.

Ueda, T., Suzukamo, Y., Sato, M., y Izumi, S. (2013). Effects of music therapy on behavioral and psychological symptoms of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 12(2), pp. 628-641.

Van Broeck, B., Van Broeckhoven, C., Kumar-Singh, S. (2007). Current insights into molecular mechanisms of Alzheimer disease and their implications for therapeutic approaches. *Neurodegenerative Diseases*, 4(5), pp. 349-365.

Van der Flier, W., Pijnenburg, Y., Fox, N., y Scheltens, P. (2011). Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE e4 allele. *The Lancet Neurology*, 10(3), pp. 280-288.

Velilla, L., Soto, E., y Pineda, D. (2010). Efectos de un programa de estimulación cognitiva en la memoria operativa de pacientes con deterioro cognitivo leve amnésico. *Revista Chilena de Neuropsicología*, 5(3), pp.185-198.

Venereo, J. (2002). Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Revista Cubana Médica Militar*, 31(2), pp.126-133.

Vivaldi, F., y Barra, E. (2012). Bienestar psicológico, apoyo social percibido y percepción de salud en adulto mayores. *Terapia psicológica*, 30(2), pp.23-29.

Xu, W., Tan, L., Wang, H., Jiang, T., Tan, M., Tan, L., y cols. (2015). Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, 86(12), pp. 1299-1306.

Sacco, R., Kasner, S., Broderick, J., Caplan, L., Connors, J., Culebras, A., y cols. (2013). An updated definition of Stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Stroke*, 44(7), pp. 2046-2089.

Coyle, J., Price, D., y DeLong, M. (1983). Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science (New York, N.Y.)*, 219(4589), pp. 1148-1190.

Fuentes, P. (2003). Alzheimer's disease: A historical note. *Revista Chilena de neuropsiquiatría*, 41(2), pp. 9-12.

Wiltfang, J., Esselmann, H., Maler, J., Bleich, S., Hunther, G., y Kornhuber, J. (2001). Molecular biology of Alzheimer's dementia and its clinical relevance to early diagnosis and new therapeutic strategies. *Gerontology*, 47(1), pp. 65-71.

Maccioni, C., Arzola, M., Mujica, L., y Maccioni, R. (2003). New paradigms in the study of the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Revista Chilena de neuropsiquiatría*, 41(2), 33-46.

Hardy, J., y Higgins, G. (1992). Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypothesis. *Science (New York, N.Y.)*, 256(5054), pp. 184-185.

Hirai, S. (2000). Alzheimer disease: current therapy and future therapeutic strategies. *Alzheimer disease and associated disorders*, 14(1), pp. 11-17.

Castro, A., Conde, S., Rodriguez-Franco, M., y Martinez, A. (2002). Non-cholinergic pharmacotherapy approaches to the future treatment of Alzheimer's disease. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 2(1), pp. 37-50.

Barger, S. (2004). An unconventional hypothesis of oxidation in Alzheimer's disease: intersections with excitotoxicity. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*, 1(9), pp. 3285-3295.

Sahathevan, R., Brodtmann, A., y Donnan, G. (2011). Dementia, Stroke, and vascular risk factors; a review. *International journal of Stroke*, 7(1), pp- 61-73.

Snyder, H., Corriveau, R., Craft, S., Faber, J., Greenberg, S., Knopman, D., y cols. (2015). Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 11(6), pp. 710-717.

Shumaker, S., Legault, C., Rapp, S., y Thal, M. (2003). The Women's health initiative memory study. *Revista Chilena de obstetricia y ginecología*, 68(2), pp. 2651-2662.

Thies, W. (2013). Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 9(2), pp. 208-245.

Morales, G., Del Valle, C., Soto, A., y Ivanovic, D. (2013). Factores de riesgo cardiovascular en estudiantes universitarios. *Revista Chilena de nutrición*, 40(4), pp. 1-6.

Borson, S., y Chodosh, J. (2014). Developing dementia-capable health care system: a 12-step program. *Clinics in geriatric medicina*, 30(3), pp. 395-420.

Lobo, A., Launer, L., Fratiglioni, L., Andersen, K., Di Carlo, A., Breteler, M., y cols. (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohort. Neurologic diseases in the elderly research group. *Neurology*, 54(11), pp. 4-9.

Murray, C., Phil, D., y López, A. (2013). Measuring the Global Burden of disease. *The new England Journal of Medicina*, 36(9), pp. 448-457.

Llibre, J., y Guerra, M. (2002). Actualización sobre la enfermedad de Alzheimer. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 18(4), pp. 264-269.

Cunningham, E., y Passmore, A. (2013). Drug development in dementia. *Maturitas*, 76(3), pp. 260-266.

Knopman, D., Parisi, J., Salviati, A., Floriach-Robert, M., Boeve, B., Ivnik, R., y cols. (2003). Neuropathology of cognitively normal elderly. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 62(11), pp. 1087-1095.

Olazarán, J., Aguera, L., y Muñiz, R. (2012). Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia: prevención, diagnóstico y tratamiento. *Revista de neurología*, 55(10), pp. 598-608.

Kunik, M., Walgama, J., Snow, A., Davila, J., Schulz, P., Steele, A., y cols. (2007). Documentation, assessment and treatment of aggression in patients with newly diagnosed dementia. *Alzheimer disease and associated disorders*, 21(2), pp. 115-121.

Tariot, P., y Federoff, H. (2003). Current treatment for Alzheimer's disease and future prospects. *Alzheimer disease and associated disorders*, 17(4), pp. 105-113.

Bachurin, S., Bovina, E., y Ustyugov, A. (2017). Drugs in clinical trials for alzheimer's disease: the major trends. *Medicinal research reviews*, 00(0), pp. 1-41.

Carrasco, M., y Vilarrasa, A. (2003). Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer. *Psiquiatría Biológica*, 10(4), pp. 119-132.

García-Ribas, G., López-Sendón, J., y García-Caldentey, J. (2014). Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 58(7), pp. 308-317.

Sperling, R., Mormino, E., y Johnson, K. (2014). The evolution of preclinical alzheimer's disease implications for prevention trials. *Neuron*, 84(3), pp. 608-622.

Wimo, A., Jonsson, L., Bond, J., Prince, M., y Winblad, B. (2013). The worldwide economic impact of dementia. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 9(1), pp. 1-11.

Serrano-Pozo, A., Qian, J., Monsell, S., Frosch, M., Betensky, R., y Hyman, B. (2013). Examination of the clinicopathologic continuum of Alzheimer's disease in the autopsy cohort of the National Alzheimer coordinating center. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 72(12), pp. 1182-1192.

Bendicho, J., (2012). Una reflexión sobre las terapias no farmacológicas y su aplicación desde la experiencia: 20 años del "Programa de atención a afectados de Alzheimer" de la asociación COTLAS. *Información Psicológica*, 104(1), pp. 84-99.

Goris, E., Ansel, K., y Schutte, D. (2016). Quantitative systematic review of the effects of non-pharmacological interventions on reducing apathy in persons with dementia. *Journal of advanced Nursing*, 00(0), 000–000.

Livingston, G., Kelly, L., Lewis-Holmes, E., Baio, G., Morris, S., Patel, N., y cols. (2014). Non-Pharmacological interventions for agitation in dementia: systematic review of randomized controlled trials. *The British Journal of Psychiatry*, 205(1), pp.436-442.

Palm, E., Kohler, K., Bartholomeyczik, S., Holle, B. (2014). Assessing the application of non-pharmacological interventions for people with dementia in German nursing homes: feasibility and content validity of the dementia care question. *BMC Research Notes*, 7(950), pp. 000-000.

Rodakowski, J., Saghafi, E., Butters, M., y Skidmore, E. (2015). Non-pharmacological interventions for adults with mild cognitive impairment and early stage dementia: Ann updated scoping review. *Molecular Aspects of Medicine*, 43(44), pp. 38-53.

Gómez Gallego, M., y Gómez-García, J. (2015). Musicoterapia en la enfermedad de Alzheimer: Efectos cognitivos, psicológicos y conductuales. *Neurología*, 32(5), pp. 300-308.

Payés, C. (2014). Musicoterapia. *Revista de Museología*, 4(5), pp.100-103.

Raglio, A., y Gianelli, M. (2009). Music Therapy for individuals with dementia: áreas of interventions and research perspectives. *Current Alzheimer research*, 6(3), pp. 293-301.

Guetin, S, Florence, P., Gabelle, A., Touchon, J., y Bonté, F. (2011). Effects of music therapy on anxiety and depression in patients with Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. *The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(4), pp. 49-53.

Guetin, S., Charras, K., Berard, A., Arbus, C., Berthelon, P., Blanc, F., y cols. (2013). An overview of the use of music therapy in the context of Alzheimer's disease: A report of a French expert group. *Dementia (London, England)*, 12(5), pp. 619-634.

Janata, P., Tomic, S., y Rakowski, S. (2007). Characterization of music-evoked autobiographical memories. *Memory (Hove, England)*, 15(8), pp.845-860.

Meghani, N., Hadidi, N., y Lindquist, R. (2017). The effects of music for the symptom management of anxiety, pain and insomnia in critically ill patients. *Dimensions of Critical Care Nursing*, 36(4), pp. 234-243.

Craig, J. (2014). Music therapy to reduce agitation in dementia. *Nursing Times*, 110(33), pp. 12-15.

Atiwannapat, P., Thaipisuttikul, P., Poopityastaporn, P., y Katekaew, W. (2016). Active versus receptive group music therapy for major depressive disorder- A pilot study. *Complementary Therapies in Medicine*, 26(1), pp. 141-145.

Hokkanen, L., Rantala, L., Remes, A., Harkonen, B., Viramo, P., y Winblad, I. (2008). Dance and movement therapeutic methods in management of dementia: a randomized controlled study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(4), pp. 771-774.

Kleber, B., Veit, R., Birbaumer, N., Gruzelier, J., y Lotze, M. (2009). The brain of opera singers: experience-dependent changes in functional activation. *Cerebral Cortex*, 20(5), pp. 1144-1152.

Lin, M., Hsieh, Y., Hsu, Y., Fetzer, S., y Hsu, M. (2011). A randomized controlled trial of the effect of music therapy and verbal relaxation on chemotherapy-induced anxiety. *Journal of Clinical Nursing*, 20(8), pp. 988-999.

Maher, C., Sherrington, C., Herbert, R., Moseley, A., y Elkins, M. (2003). Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Physical therapy*, 83(8), pp. 713-721.

Mogos, M., Angard, N., Goldstein, L., y Beckstead, J. (2013). The effects of live therapeutic music on patient's affect and perceptions of care: A randomized field study. *Complementary therapies in clinical practice*, 19(4), pp. 188-192.

Thaut, M. (2015). Music as therapy in early history. *Progress in brain research*, 21(7), pp. 143-158.

Vuilleumier, P., y Trost, W. (2015). Music and emotions: from enchantment to entrainment. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 13(37), pp. 212-222.

Zendel, B., y Alain, C. (2012). Musicians Experience less age-related decline in central auditory processing. *Psychology and aging*, 27(2), pp. 410-417.

Hariohm, K., Prakash, V., y Saravankumar, J. (2015). Quantity and quality of randomized controlled trials published by indian physiotherapists. *Perspectives in clinical research*, 6(2), pp. 91-97.

Kumar, A., y Singh, A. (2015). A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: An update. *Pharmacological Reports*, 67(2), pp. 195-203.

Perl, D. (2010). Neuropathology of Alzheimer's disease. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*, 77(1), pp. 32-42.

Rius-Pérez, S., Tormos, A., Pérez, S., y Taléns-Visconti, R. (2015). Vascular pathology: Cause of effect in Alzheimer disease?. *Neurología*, 15(10), pp.185-191.

Fernández de Moya, E. (2009). Demencias e imagen: lo básico. *Radiología*, 52(1), pp. 4-17

Talero-Gutiérrez, C., Zarruk-Serrano, J., y Espinosa-Bode, A. (2004). Percepción musical y funciones cognitivas ¿Existe el efecto Mozart?. *Revista de Neurología*, 39(12), pp. 1167-1173.

Olave-Sepúlveda, C., y Ubilla-Bustamante, P. (2011). Programa de activación psicomotriz en adultos mayores institucionalizados con deterioro cognitivo y depresión. *Psicogeriatría*, 3(4), pp.173-176.

Sepúlveda-Vildósola, A., Herrera-Zaragoza, O., Jaramillo-Villanueva, L., y Anaya-Segura, A. (2014). La musicoterapia para disminuir la ansiedad. *Revista Médica Instituto Mexicano*, 14(52), pp. 50-54.

Orjuela-Rojas, J. (2014). Efecto ansiolítico de la musicoterapia: aspectos neurobiológicos y cognoscitivos del procesamiento musical. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 40(4), pp. 748-759.