

Plasticidad cognitiva en personas con la enfermedad de Alzheimer que reciben programas de estimulación cognitiva

M^a Dolores Zamarrón Cassinello, Luis Tárraga Mestre* y Rocío Fernández-Ballesteros
Universidad Autónoma de Madrid y * Centro Educacional Alzheimer

El objetivo de este estudio es el de investigar potenciales cambios en plasticidad cognitiva tras entrenamientos de psicoestimulación en enfermos de Alzheimer en fase leve. Participaron en el estudio 26 pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer en fase leve, 17 de los cuales seguían un programa de estimulación cognitiva durante 6 meses y los otros 9 fueron asignados al grupo control. Con el objetivo de evaluar la plasticidad cognitiva, todos los participantes fueron evaluados antes y después del tratamiento con tres subtests de la Batería de Evaluación del Potencial de Aprendizaje (BEPAD). Los sujetos tratados incrementaron su rendimiento en todas las pruebas de evaluación de potencial de aprendizaje con respecto al nivel previo al entrenamiento: memoria viso-espacial, audio-verbal y fluidez verbal. Sin embargo, los pacientes del grupo control disminuyeron su rendimiento en todas las pruebas. Los resultados de este estudio ponen de manifiesto que el entrenamiento cognitivo realizado puede eficazmente incrementar la plasticidad cognitiva, en pacientes con enfermedad de Alzheimer en fase leve, en tareas de memoria viso-espacial, audio-verbal y en fluidez verbal, y que los pacientes que no son tratados declinan en su plasticidad cognitiva.

Cognitive plasticity in Alzheimer's disease patients receiving cognitive stimulation programs. The main purpose of this article is to examine whether cognitive plasticity increases after cognitive training in Alzheimer's disease patients. Twenty six patients participated in this study, all of them diagnosed with mild Alzheimer's disease, 17 of them received a cognitive training program during 6 months, and the other 9 were assigned to the control group. Participants were assigned to experimental or control conditions for clinical reasons. In order to assess cognitive plasticity, all patients were assessed before and after treatment with three subtests from the «Batería de Evaluación de Potencial de Aprendizaje en Demencias» [Assessment Battery of Learning Potential in Dementia] (BEPAD). After treatment, Alzheimer's disease patients improved their performance in all the tasks assessing cognitive plasticity: viso-spatial memory, audio-verbal memory and verbal fluency. However, the cognitive plasticity scores of the patients in the control group decreased. In conclusion, this study showed that cognitive stimulation programs can improve cognitive functioning in mildly demented patients, and patients who do not receive any cognitive interventions may reduce their cognitive functioning.

La Enfermedad de Alzheimer (EA) presenta en sus primeros estadios, como manifestación principal, un notable deterioro de las funciones mnésicas (tanto de la memoria viso-espacial como audio-verbal), además de la disminución de la capacidad para sintetizar, evocar, deducir o razonar.

Hasta hace pocos años se pensaba que las personas con EA sufrían una merma esencial en la capacidad de aprender y, por tanto, cualquier intento de intervención cognitiva presentaría efectos muy reducidos o, presumiblemente, nulos. Sin embargo, en los últimos años se ha comprobado que las personas mayores e incluso aquellas diagnosticadas de enfermedad de Alzheimer en fase leve

o moderada, aunque de forma limitada, también son capaces de aprender (Calero, 2000; Fernández-Ballesteros, Zamarrón, Tárraga, Moya, e Iñiguez, 2003; y Junqué, 1994). Las bases biológicas de esta capacidad de aprendizaje proceden de la amplia evidencia empírica sobre la capacidad de las neuronas lesionadas para regenerarse y establecer nuevas conexiones (Goldman, 1995). Esta plasticidad del sistema nervioso o neuroplasticidad existe en el cerebro anciano, incluso en el de aquellos que están cursando una demencia en fase leve o moderada; aunque no ocurre lo mismo en fases graves de la enfermedad, debido a la gran pérdida de neuronas y falta de conexiones sinápticas (Carr, 1993; Kass, 1995; Goldman, 1997). Desde un punto de vista metodológico, las investigaciones sobre plasticidad cognitiva se basan en adoptar diseños experimentales con el formato de test-entrenamiento-retest. A este tipo de evaluación se la conoce como «evaluación dinámica», «tests de potencial de aprendizaje», «evaluación interactiva», «evaluación mediada» o «testing the limits». Esta metodología consiste en la presentación de una tarea cognitiva en situación estándar (permitiendo establecer una línea base de funcionamiento

en esa tarea), el entrenamiento en ese tipo de tarea y, finalmente, la evaluación nuevamente en condiciones estándar. El objetivo de las investigaciones que utilizan esta metodología no ha sido medir tan sólo la ejecución de los sujetos, sino su posibilidad de aprendizaje o su posibilidad de aprovechamiento de diferentes programas de psicoestimulación cognitiva (Calero, 2004). Asimismo, el potencial de aprendizaje se ha utilizado como instrumento diagnóstico sensible a la hora de diferenciar entre envejecimiento cognitivo normal y patológico (Baltes, 1992). Incluso ha mostrado una sensibilidad satisfactoria a la hora de diferenciar entre sujetos con deterioro cognitivo ligero (DCL) de aquellos que están cursando una demencia en fase leve y controles (Fernández-Baltes et al., 2003); cuestión muy problemática por el solapamiento de síntomas entre los grupos (Multe, Sánchez-Casas, Arrufat, Figuera, Labad, y Rosich, 2005).

En resumen, las investigaciones sobre plasticidad cognitiva en ancianos han demostrado que la evaluación de la plasticidad cognitiva además de servir de instrumento diagnóstico para detectar el deterioro cognitivo temprano, también es un instrumento válido a la hora de estimar el posible potencial de rehabilitación en personas mayores, con o sin deterioro cognitivo asociado a un proceso de demencia.

Todos estos avances han hecho que, en la actualidad, se hayan modificado los planteamientos terapéuticos y actitudes de la enfermedad de Alzheimer. Así, se entiende como óptimo para estos pacientes los tratamientos integrales bio-psico-sociales (Arroyo-Anilló, 2003). Es decir, la aplicación combinada de tratamiento farmacológico y no farmacológico. El tratamiento farmacológico consiste, básicamente, en la administración de fármacos inhibidores de acetilcolinesterasa, que actúan compensando la disfunción colinérgica y manteniendo niveles eficaces de acetilcolina, lo que se traduce en una mejoría de las capacidades cognitivas del paciente (Boada, 2003). Estos fármacos han demostrado eficacia en frenar o ralentizar la evolución de la enfermedad por un tiempo.

Por otra parte, se están realizando grandes esfuerzos en fomentar las llamadas «terapias blandas» o «no farmacológicas» (estimulación de las capacidades cognitivas, entrenamiento en memoria, intervenciones conductuales para el mantenimiento en habilidades de la vida diaria, intervenciones psicosociales), las cuales tienen el efecto de enlentecer el deterioro cognitivo al mismo tiempo que potencian el efecto de los fármacos (para una revisión véase Tárraga, 1994, 1998, 2001). Como decíamos anteriormente, estas terapias se apoyan en la noción de «plasticidad del sistema nervioso» o «neuroplasticidad» como *'la respuesta que da el cerebro para adaptarse a nuevas situaciones y restablecer el equilibrio alterado, después de una lesión'* (Geschwind, 1985). La estimulación cognitiva incrementa la reserva cognitiva, dado que mediante entrenamientos se restauran capacidades intelectuales de forma que el deterioro puede ralentizarse y también retardar sus efectos sobre el funcionamiento en la vida diaria del paciente. La eficacia de algunos programas de entrenamiento cognitivo se ha comprobado en distintas investigaciones en las que los sujetos con demencia tratados mejoran significativamente con respecto al grupo control (Ermini-Fünsschilling, 1998; Herlitz, 1991; De Vreese, 1999; Tárraga 1994; Tárraga et al., 2006).

El principal objetivo de nuestro estudio ha sido comprobar si la aplicación de un tratamiento de psicoestimulación cognitiva es capaz de mejorar la capacidad de reserva, plasticidad cognitiva o potencial de aprendizaje de los individuos diagnosticados con enfermedad de Alzheimer en fase leve. O lo que es lo mismo, que los

sujetos diagnosticados de Alzheimer en fase leve mejoren su ejecución en la batería de potencial de aprendizaje después de asistir a un tratamiento de psicoestimulación cognitiva.

Método

Participantes

26 pacientes (media de edad: 75,3 años; DT= 6,4) diagnosticados por la Unidad de Diagnóstico de Fundació ACE (Institut Català de Neurociències Aplicades, Barcelona) de padecer enfermedad de Alzheimer en fase leve, de los cuales 19 eran mujeres (media de edad= 72,01 y DT= 6,5) y 7 hombres (media de edad= 76,7; DT= 6,06). En cuanto al nivel educativo de los participantes, el 7,7% no tenía educación formal, el 65,4% tenía Educación Primaria, el 3,8% Educación Secundaria y el 23,1 Educación Superior o universitaria. Por requerimientos de la unidad clínica, 17 pacientes (14 mujeres y 3 hombres) participaban en un programa de estimulación cognitiva (Programa de Psicoestimulación Cognitiva (PPI); véase Tárraga, 2001); mientras que los 9 restantes (5 mujeres y 4 hombres), que no participaban de ningún programa psicosocial, constituyeron el grupo control. Todos los pacientes (grupo experimental y control) llevaban con tratamiento estable más de cuatro meses, con inhibidores de acetilcolinesterasa, antes de comenzar el estudio y continuaron con el mismo tratamiento durante todo el proceso experimental.

Procedimiento

Se utilizó un diseño quasi-experimental con grupo de control no equivalente. La asignación de los participantes al grupo experimental o al control se debió a razones clínicas. Todos los sujetos fueron evaluados en ambos momentos, inmediatamente antes (inicio) y después del tratamiento (6 meses), con el MMSE y la BEPAD (véase apartado de instrumentos)

Análisis estadístico

Los datos fueron sometidos a la prueba T de Student para muestras relacionadas (para estudiar las diferencias intragrupo de las variables medidas al inicio y a los 6 meses para la muestra tratada y la muestra control por separado) y análisis de varianza ANOVA de dos factores con medidas repetidas en un factor (para estudiar el efecto del factor intersujetos (tratamiento/control) en cada uno de los factores intrasujeto (al inicio y a los 6 meses). Las puntuaciones que se utilizaron para las comparaciones de las medidas de los subtest de la BEPAD fueron las obtenidas en las puntuaciones de ganancia en cada uno de los subtests. Dichas puntuaciones son el resultado de restar a la puntuación final (después del/los entrenamiento/s) la puntuación inicial (estándar). En el MMSE se utilizó para los análisis estadísticos las puntuaciones directas totales obtenidas en dicho test. Para todas las comparaciones se estimó significativa una diferencia con $p < 0,05$.

El programa utilizado para los análisis estadísticos ha sido el SPSS.14.

Instrumentos

Con el fin de evaluar el estado mental de los participantes se utilizó el *Mini-Mental State Examination* (MMSE, Folstein et al.,

1975) por su gran difusión como test de screening tanto en la clínica como en investigación. Además, es el instrumento más utilizado para evaluar los efectos de intervenciones en pacientes con demencia así como para valorar la progresión del deterioro cognitivo (Lezac, 2004; Pino, Guilera, Gómez, Rojo, Vallejo, y Purdon, 2006). EL MMSE evalúa capacidades cognitivas como la orientación espacio-temporal, la memoria inmediata, el lenguaje y las praxias ideatoria y constructiva.

La evaluación de la plasticidad cognitiva se realizó mediante la Batería de Evaluación de Potencial de Aprendizaje en Demencias (BEPAD) (Batería para la Evaluación del Potencial de Aprendizaje en Demencias) (Fernández-Ballesteros et al., 2003), que ha mostrado una alta capacidad de discriminación entre distintos grupos de sujetos sin deterioro y con deterioro cognitivo (Fernández-Ballesteros, Zamarrón, y Tárraga, 2005). La BEPAD contiene cuatro subtests, de los cuales se seleccionaron tres para este estudio porque miden las áreas o funciones que, según los expertos, mejor discriminan el deterioro cognitivo: 1) *Memoria viso-espacial*. «Test de posiciones de potencial de aprendizaje» (adaptado de Rey, 1964), en el que el sujeto tiene que reproducir las cruces presentadas en una cuadrícula durante 6 ensayos: pre-test, pos-test y 4 ensayos intermedios en los que el sujeto es entrenado. 2) *Memoria audio-verbal*. «Test de Aprendizaje Verbal de potencial de aprendizaje», adaptado de Rey, 1964; Lezak, 1983; y Calero y Lozano, 1994. Se presentan 15 palabras comunes a lo largo de 7 ensayos, el primero y el sexto ensayo son el pre y el post-test. Para evaluar el efecto de interferencia o el recuerdo diferido, el séptimo ensayo se administra tras la torre de Hanoi. 3) *Fluidez verbal*. «Test de Fluidez Verbal de potencial de aprendizaje» (adaptado de Fernández-Ballesteros, 1968). Se pide al sujeto diga todas las palabras que pueda en 1 minuto, posteriormente se le suministran estrategias de resolución de la tarea y, finalmente, se anota la ejecución del sujeto. Siguiendo los criterios para el desarrollo de tests de potencial de aprendizaje se desarrollaron distintos procedimientos de aprendizaje en la resolución de las diferentes tareas: práctica (presente en todas las pruebas), feedback (presente en todas las pruebas), refuerzo (posiciones, aprendizaje verbal y fluidez verbal), visualización (posiciones y fluidez verbal), codificación verbal (posiciones).

Como entrenamiento cognitivo se utilizó el Programa de Psicoestimulación Integral (PPI), que ha demostrado su eficacia con pacientes con deterioro cognitivo en demencias (Tárraga, 1994, 2001). Su objetivo es el de maximizar las capacidades cognitivas superiores, con ejercicios adecuados al grado de deterioro y, por tanto, a las capacidades residuales de los individuos. En este estudio, el PPI se administró a los sujetos experimentales durante 6 meses, diariamente, en grupo, en sesiones de aproximadamente de hora y media. Las capacidades en las que se interviene son las siguientes: 1) Razonamiento, atención y concentración; 2) Lenguaje verbal y escrito; 3) Praxias; 4) Gnosias; 5) Aritmética y cálculo; y 6) Asociación-ordenación. El tiempo de aplicación del programa ha sido de 6 meses. La descripción más pormenorizada del programa, así como sus niveles de eficacia puede encontrarse en Tárraga (1994, 1998, 2001).

Resultados

Ante todo, hay que resaltar que los sujetos del grupo de control difieren de los experimentales en todas las puntuaciones tomadas al inicio del tratamiento. Los sujetos experimentales presentan un peor

estado mental, así como mayor deterioro en memoria viso-espacial, audioverbal o en fluidez verbal. Este hecho se debe a la asignación debida a razones clínicas de los sujetos experimentales. También hay que resaltar que estas diferencias que favorecen al grupo control actuarán, de hacerlo, en contra de nuestras hipótesis de cambio.

MMSE

Como se puede observar en la figura 1, ambos grupos presentan una puntuación en el MMSE más baja en el posttest en comparación con la evaluación inicial. Sin embargo, y aunque las diferencias no son significativas, el grupo control disminuye en mayor medida que el grupo experimental (1,7 puntos vs 1,2 puntos, respectivamente).

Test de Posiciones de potencial de aprendizaje (BEPAD)

En la figura 2 se puede observar gráficamente cómo la puntuación de potencial de aprendizaje en el Test de Posiciones (BEPAD) de los sujetos experimentales mejora mientras que la de los sujetos controles decrece. En otras palabras, los sujetos que han sido sometidos a un entrenamiento cognitivo mejoran en sus puntuaciones de plasticidad cognitiva (siendo capaces de beneficiarse de las fases de aprendizaje), mientras que aquellos que no han recibido intervención cognitiva no sólo no mejoran, sino que empeoran. Sin embargo, estas diferencias apreciadas gráfica y descriptivamente no llegan a ser significativas.

Test de Aprendizaje Verbal potencial de aprendizaje (AVLT)

En la figura 3 se muestran los resultados de las puntuaciones de ganancia del AVLT obtenidas por los sujetos que siguieron el entrenamiento cognitivo y los controles. El grupo «tratamiento» mejora significativamente ($t = -4,243$; $p < 0,001$) su puntuación media de ganancia obtenida en el test, en el período de tiempo en el que ha recibido tratamiento, de (1,47 a 2 palabras ganadas en los 6 meses); mientras que el grupo «control» no sólo no mejora en el número de palabras —tras haberles sometido al entrenamiento en la tarea del test—, sino que empeora significativamente ($t = 2,530$; $p < 0,035$) en dicho período (2,78 palabras al inicio a 2,33 palabras

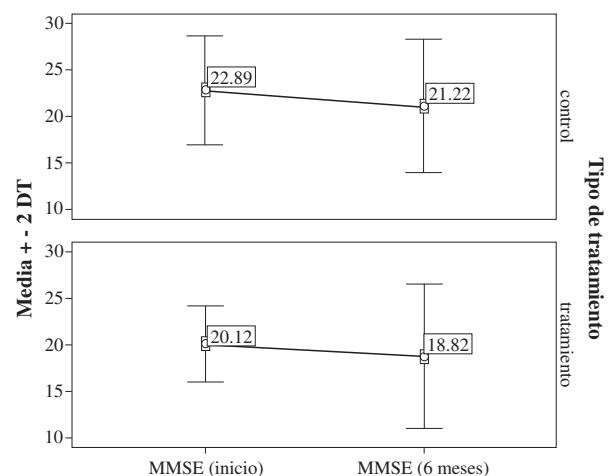


Figura 1. Puntuación en el MMSE al inicio y a los 6 meses del entrenamiento cognitivo de los sujetos tratados y de los controles

recordadas a los 6 meses). Asimismo, el análisis ANOVA de dos factores y medidas repetidas en un factor nos ha permitido comprobar que existen diferencias significativas entre los dos grupos (tratamiento y control) en esta variable ($F= 20,742$; $p>0,000$).

Con respecto a la puntuación de la prueba diferida del test de Aprendizaje Verbal de potencial de aprendizaje (BEPAD) —es decir, la puntuación correspondiente al número de palabras recordadas tras provocar un fenómeno de interferencia en el recuerdo— en la figura 4 se puede observar gráficamente que, tras el entrenamiento cognitivo, se produce un menor efecto de este fenómeno de interferencia —el grupo control disminuye en 0,11 palabras, mientras que el grupo que ha recibido tratamiento de psicoestimulación aumenta en 0,2 palabras tras haber recibido el entrenamiento—. Sin embargo, las diferencias encontradas no son significativas ni intragrupo (puntuación al inicio y a los 6 meses) ni intergrupo (grupo tratamiento y control).

Test de Fluidéz Verbal de potencial de aprendizaje

En la figura 5 vemos los resultados en la puntuación de ganancia (número de palabras que mejoran en el postest) obtenida por los sujetos en el Test de Fluidéz Verbal de potencial de aprendizaje (BEPAD) en los dos momentos de medida y por los dos grupos (tratamiento y control). El grupo que ha recibido entrenamiento cognitivo se ha beneficiado del mismo ya que existen diferencias significativas ($t= -3,782$; $p<0,002$) entre las puntuaciones medias obtenidas por el grupo al inicio y las obtenidas después de 6 meses de tratamiento. Estos sujetos han mejorado su ejecución en 1,6 palabras de media, mientras que los del grupo control han empeorado su ejecución (en 0,89 palabras) en el mismo intervalo de tiempo. Además, las diferencias entre los dos grupos son significativas ($F= 12,667$; $p<0,002$).

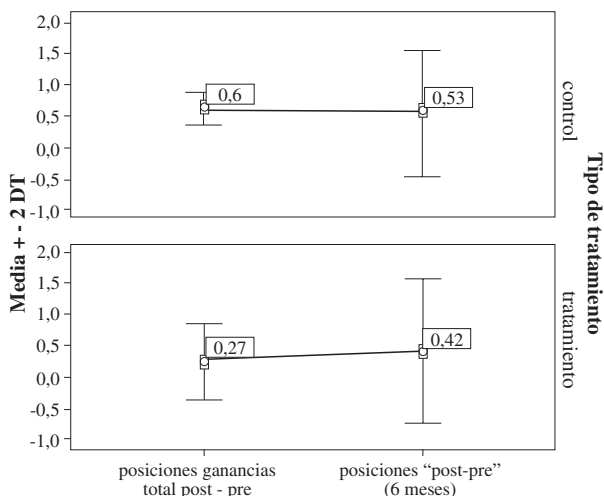


Figura 2. Puntuaciones de ganancia en el Test de Posiciones de potencial de aprendizaje (BEPAD), antes y después del entrenamiento cognitivo de los sujetos tratados y de los controles

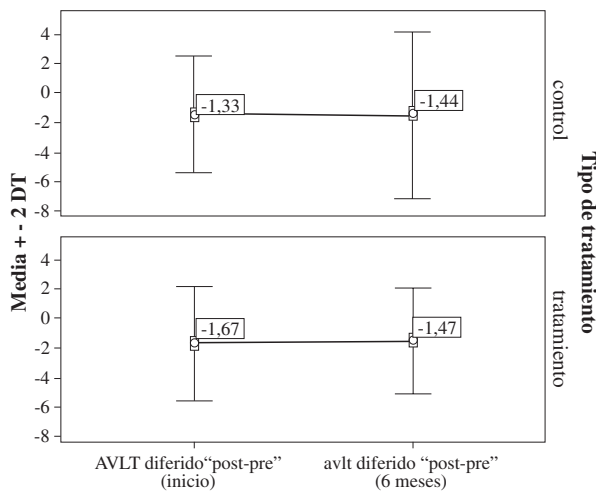


Figura 4. Puntuación de ganancia total diferida en el Test de Aprendizaje Verbal potencial de aprendizaje antes y después del entrenamiento cognitivo de los sujetos tratados y de los controles

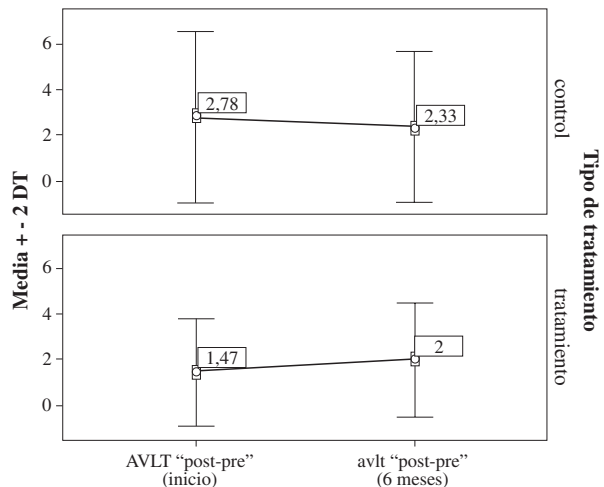


Figura 3. Puntuaciones de ganancia en el Test de Aprendizaje Verbal potencial de aprendizaje (BEPAD) antes y después del entrenamiento cognitivo de los sujetos tratados y de los controles

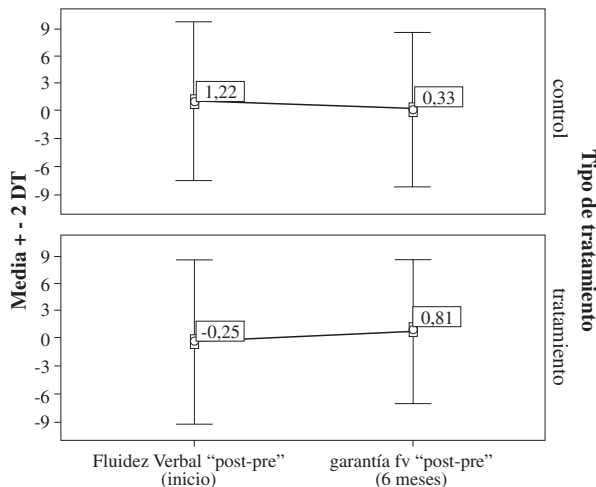


Figura 5. Puntuación de ganancia en el Test de Fluidéz Verbal potencial de aprendizaje antes y después del entrenamiento cognitivo de los sujetos tratados y de los controles

Discusión y conclusiones

El principal objetivo de nuestra investigación ha sido el observar si el entrenamiento cognitivo realizado durante 6 meses puede ampliar la plasticidad cognitiva o potencial de aprendizaje de las personas con la enfermedad de Alzheimer leve, es decir, si programas cognitivos pueden mejorar la capacidad de aprender en estos pacientes con deterioro cognitivo. Hay que resaltar que éste es un primer experimento realizado con pocos sujetos asignados a condiciones experimentales y controles por razones clínicas. Ello se pone de relieve en las diferencias de partida entre los dos grupos, presentando el grupo control puntuaciones más altas y, por tanto, un mejor funcionamiento cognitivo que los sujetos experimentales, hecho que de actuar lo haría en contra de nuestros supuestos.

En primer lugar cabe señalar que el entrenamiento cognitivo seleccionado (el PPI) no ha logrado mejorar el estado mental medido por el MMSE pero sí ha producido cambios leves (no significativos) en la pendiente de deterioro del grupo experimental en comparación con el grupo control. En otras palabras, en ambos grupos, a los seis meses que transcurren entre la línea base (inicio) y el postest (a los 6 meses) se produce una disminución en las puntuaciones (lo cual implica un mayor deterioro), pero esta disminución es menor (1,2 puntos) en el grupo que recibe el tratamiento que la que se produce en el grupo control (1,8 puntos). Estos resultados no coinciden con los obtenidos en otros trabajos en los que gracias a programas del mismo tipo de los aquí utilizados, los sujetos con demencia mejoraban en su estado mental (Tárraga, 2001) o se mantenían con semejantes puntuaciones globales en el estado mental (Ermini-Fünschilling, 1998). Si consideramos que la tasa de deterioro cognitivo anual medido con el MMSE es de 2-4 puntos (Haxbi, 1992; Katman, 1988; Salmon, 1990), los dos grupos (experimental y control) del presente estudio obtendrían diferencias en sus puntuaciones en el MMSE a los 6 meses dentro del intervalo previsto (1-2 puntos).

Por lo que se refiere a nuestro objetivo central, es decir, el supuesto cambio positivo en plasticidad cognitiva o potencial de aprendizaje en los pacientes con la enfermedad de Alzheimer leve que recibieron entrenamiento, los resultados obtenidos a partir de las tareas de BEPAD administradas han sido los siguientes:

A los seis meses de tratamiento los individuos diagnosticados de EA en fase leve mejoran significativamente en la capacidad de

aprendizaje de recuerdo verbal inmediato así como en la capacidad de aprendizaje en fluidez verbal y experimentan una tendencia de mejora (no significativa) en la memoria viso-espacial y en el recuerdo verbal diferido. Por su parte, el grupo control experimenta una disminución en la capacidad de aprendizaje viso-espacial, de recuerdo verbal inmediato y diferido, y de fluidez verbal al cabo de los seis meses. En breve, mientras los pacientes tratados mejoran en todas nuestras medidas de potencial de aprendizaje, los controles empeoran en todas ellas.

No podemos concluir que nuestros sujetos hayan experimentado una mejoría global de sus funciones cognitivas a partir de la aplicación del programa de psicoestimulación. Sin embargo, podemos concluir que nuestros sujetos mejoran su potencial de aprendizaje de recuerdo verbal inmediato y diferido, así como su potencial de aprendizaje de fluidez verbal, con respecto al grupo control. Los sujetos, mediante el programa de psicoestimulación, han desarrollado la capacidad de aprendizaje; o lo que es lo mismo, han aprendido a aprender.

La conclusión de este trabajo apoya los supuestos de todos aquellos autores que consideran el entrenamiento cognitivo como un medio paliativo en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y trastornos afines (Kizmilller, 2002; Mckitrick, Camp y Black, 1992) y aún más, se ha comprobado que los sujetos, mediante el programa de psicoestimulación, han desarrollado su capacidad de aprendizaje, o lo que es lo mismo, han aprendido a aprender y que, por tanto, es posible un incremento de la reserva cognitiva o potencial de aprendizaje en pacientes lesionados (Calero y Navarro, 2006; Stern, 2002, 2003).

Pero, tal vez, el resultado más notable que abarca no sólo una condición científica, sino también ética, es que aquellos pacientes no tratados —incluso con un nivel de funcionamiento más alto en la línea base que los pacientes tratados— empeoran cuando no reciben un entrenamiento cognitivo.

Entre las limitaciones del presente trabajo se encuentran el reducido número de sujetos de la muestra y la falta de equivalencia entre ambos grupos. Estas limitaciones son hasta cierto punto características de este tipo de investigaciones (Mckitrick, 1992; Camp, 1996; Kizmilller, 2002; Clare, 2000) por la dificultad a la hora de conseguir pacientes con características homologables que puedan ser asignados a condiciones experimentales y controles. Nuevos estudios tratarán de superar estas limitaciones.

Referencias

- Arroyo-Anilló, E.M. (2003). Intervenciones cognitivas en la enfermedad de Alzheimer: ¿Cuándo, cómo, dónde y a quién? En J.M. Martínez Lage y L.F. Pascual Millón (eds.): *Alzheimer 2003. ¿Qué hay de nuevo?* (pp. 291-303). Aula Médica Ediciones.
- Baltes, M., Kühl, K., y Sowarka, D. (1992). Testing the limits of cognitive reserve plasticity: A promising strategy for early diagnosis of dementia? *Journal of Gerontology*, 47, 165-177.
- Boada Rovira, M. (2003). Anticolinesterásicos, memantina o ambos. En J.M. Martínez Lage y L.F. Pascual Millón (eds.): *Alzheimer 2003. ¿Qué hay de nuevo?* (pp. 257-266). Aula Médica Ediciones.
- Calero, M.D., y Lozano M.A. (1994). La evaluación del potencial de aprendizaje en ancianos. *Revista de Psicología General y Aplicada*, 44, 89-100.
- Calero, M.D. Navarro, E., Arrendó, M.L., G^a Berben, T.M., y Robles, P. (2000). Estimación del potencial de rehabilitación en ancianos con y sin deterioro cognitivo asociado a demencias. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 35(2), 44-50.
- Calero, M.D. (2004). Validez de la evaluación del potencial de aprendizaje. *Psicothema*, 16, 217-221.
- Calero, M.D., y Navarro E. (2006). Cognitive plasticity as a modulating variable on the effects of memory training in elderly persons. *Archives of Clinical Neuropsychology* (in press).
- Camp, C.J., Foss, J.W., y O'Hanlon, A.M. (1996). Memory interventions for persons with dementia. *Applied Cognitive Psychology*, 19, 193-210.
- Carr, L., Harrison, L., Evans, A., y Stephenes, J. (1993). Patterns of central motor reorganization in hemiplegic cerebral palsy. *Brain*, 116, 223-47.
- Clare, L., Wilson, B., y Carter, G. (2000). Intervening with everyday memory problems in dementia of Alzheimer type: an errorless learning approach. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22, 132-146.

- De Vreese, L.P., y Neri, M. (1999). Ecological impact of combined cognitive training programs and drug treatment in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatric*, 11 (supl. 1), S187.
- Ermini-Fünschilling, D., Hendriksen, C., Meier, D., Regard, M., y Stähelin, H. (1998). Entrenamiento cognitivo en pacientes externos con demencia leve: efectos sobre el estado de ánimo y las funciones cognitivas. En J. Fitten, J. Freisoni y B. Vellas (eds.): *Investigación y práctica en la enfermedad de Alzheimer* (pp. 221-239). Barcelona: Glosa Ediciones.
- Fernández-Ballesteros, R. (1968): Entrenamiento de la fluidez verbal en el Terman-Merrill. Manuscrito no publicado. Universidad Autónoma de Madrid.
- Fernández-Ballesteros, R., Zamarrón, M.D., Tárraga, L., Moya, R., e Iñiguez, J. (2003). Cognitive plasticity in healthy, mild cognitive impairment (MCI) subjects and Alzheimer's disease patients: A research project in Spain. *European Psychologist*, 8(3), 148-159.
- Fernández-Ballesteros, R., Zamarrón, M.D., y Tárraga, L. (2005). Learning potential: A new methods for assessing cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 17, 119-128.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., y McHugh, P.R. (1975). Mimi Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- Geschwind, N. (1985). *Mechanism of change alter brain*. En F. Nottebohm (ed): *Hope for a new neurology*, 457 (1-11). New York Academy of Sciences.
- Goldman, S. (1995). Neurogenesis and neuronal precursor cells in the adult forebrain. *Neuroscientists*, 1, 338-50.
- Goldman, S., y Plum, F.: Compensatory regeneration of the damaged adult human brain: Neuroplasticity in a clinical perspective (1997). En H.J. Freund, B.A. Sabel y O.W. Witte (eds.): *Brain plasticity* (pp. 99-107). Philadelphia Lippincott-Raven Publishers.
- Haxbi, J., Raffaele, K., Gillette J., Hapiro, M., y Rapoport, S. (1992). Individual trajectories of cognitive decline in patients with dementia of the Alzheimer type. *Journal of clinical and Experimental Neuropsychology*, 14(4), 575-592.
- Herlitz, A., Adolfosson, R., y Bäckman, L. (1991). Cue utilization following different forms of encoding in mildly, moderately and severely demented patients with Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, 15, 119-130.
- Junqué, C., y Barroso, J. (1994). *Neuropsicología*. Madrid, Síntesis.
- Kass, J. (1995). The reorganization of sensory and motor maps in adult mammals. En M. Gazzaniga (ed.): *The cognitive neurosciences* (pp. 51-72). Cambridge, MA: The MIT Press.
- Katzman, R., Brown, T., Thal, L., Fuld, P., Aronson, M., Butters, N., Kalubert, M., Wiederholt, W., Pay, M., Renbing, X., Ooi, W., Hofstetter, R., y Terri, R. (1988). Comparison of rate of annual change of mental state score in four independent studies of patients with Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 24(3), 384-389.
- Kizmilller, J.S. (2002). Evaluation of prospective memory training for individuals with mild Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, 49, 237-241.
- Lezak, M. (1983). *Neuropsychological assessment* (2nd ed.) New York: Oxford Univ. Press.
- Lezak, M. (2004). *Neuropsychological assessment* (4th ed.) New York: Oxford Univ. Press.
- Mckitrick, L.A., Camp, C.J., y Black, F.W. (1992). Prospective memory intervention in Alzheimer's disease. *Journal of Gerontology*, 47, 337-343.
- Multe, B., Sánchez-Casas, R., Arrufat, M., Figuera, L., Labad, A., y Rosich, M. (2005). Deterioro cognitivo ligero anterior a la enfermedad de Alzheimer: tipologías y evolución. *Psicothema*, 17(2), 250-256.
- Pino, O., Guilera, G., Gómez, J., Rojo, J.E., Vallejo, J., y Purdon, S.E. (2006). Escala breve para evaluar el deterioro cognitivo en pacientes psiquiátricos. *Psicothema*, 18(3), 447-452.
- Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presse Universitaires de France.
- Salmon, D., Thal, L., Butters, N., y Heindel, W. (1990). Longitudinal evaluation of dementia of the Alzheimer type: a comparison of 3 standardized mental status examinations. *Neurology*, 40, 1225-1230.
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8, 448-460.
- Stern, Y. (2003). The concept of cognitive reserve: A catalyst for research. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(5), 589-593.
- Tárraga, L. (1994). Estrategia no farmacológica del deterioro cerebral senil y demencia. *Medicine*, 6, 44-53.
- Tárraga, L. (1998). Terapias blandas: Programa de Psicoestimulación Integral. Alternativa terapéutica para las personas con enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 27(1), 51-62.
- Tárraga, L. (2001). Tratamientos de psicoestimulación. En R. Fernández-Ballesteros y J. Díez-Nicolás (eds.): *La enfermedad de Alzheimer y trastornos afines*. Madrid: Obra Social Caja de Madrid.
- Tárraga, L., Boada, M., Modinos, G., Espinosa, A., Diego, S., Morera, A., Guitart, M., Balcells, J., López, O.L., y Becker, J.T. (2006) A randomized pilot study to assess the efficacy of Smartbrain®, an interactive, multimedia tool of cognitive stimulation in Alzheimer's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77, 1116-1121.