



**Universitat de les
Illes Balears**

Facultat de Ciències

Memòria del Treball de Fi de Grau

Exposición a la luz para la prevención y/o mejora de la cronodisrupción en ancianos institucionalizados afectados de demencia tipo Alzheimer: estudio piloto

Irene Moya Rojas

Grau de Biologia

Any acadèmic 2018-19

DNI del alumne: 43483534X

Treball tutelat per María Cristina Nicolau Llobera
Departament de Biologia

S'autoritza la Universitat a incloure aquest treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	X		X	

Palabras clave del trabajo:

Ritmos circadianos, cronodisrupción, enfermedad de Alzheimer, temperatura periférica, actividad motora, calidad de sueño, estado cognitivo, estado emocional

Índice

1. Introducción	4
1.1 Ritmos biológicos y circadianos	4
1.2 Sistema circadiano	5
1.3 Alteración de los ritmos circadianos en la enfermedad de Alzheimer: cronodisrupción ..	7
1.4 Terapéutica basada en los ritmos biológicos	8
2. Hipótesis y objetivos	9
3. Material y métodos	10
3.1 Participantes	10
3.2 Instituciones	10
3.3 Instrumentos	11
3.3.1 Análisis de la intensidad de luz incidente	11
3.3.2 Terapia de luz brillante (TLB)	11
3.3.3 Parámetros fisiológicos circadianos	11
3.3.4 Calidad del sueño	12
3.3.5 Evaluación neuropsicológica y de las variables clínicas de salud	12
3.4 Diseño	13
3.5 Análisis de datos	14
4. Resultados	15
4.1 Análisis de la intensidad de luz incidente	15
4.2 Parámetros fisiológicos circadianos	16
4.3 Calidad de sueño	19
4.4 Estado cognitivo y emocional	22
5. Discusión	23
5.1 Parámetros fisiológicos circadianos e intensidad lumínica del centro	23
5.2 Calidad de sueño	24
5.3 Estado cognitivo y emocional	25
5.4 Limitaciones	25
6. Conclusiones	26
7. Agradecimientos	26
8. Bibliografía	27

Resumen

Mantener los ritmos circadianos ajustados es esencial para estar saludables. La cronodisrupción es el desajuste de estos ritmos que se produce gracias al envejecimiento y al padecer alguna enfermedad neurodegenerativa como la enfermedad de Alzheimer (EA) y se puede agravar por el hecho de estar institucionalizado en una residencia donde por lo general la intensidad de luz incidente se ve reducida. El sincronizador externo por excelencia y el factor principal que afecta a la cronodisrupción en ancianos, con o sin EA, es el ciclo de luz-oscuridad. Este genera respuestas directamente sobre el núcleo supraquiasmático (NSQ) que actúa como sincronizador endógeno regulando el ritmo de sueño-vigilia mediante la liberación de melatonina en el plasma. Para estudiar las alteraciones que sufren los ancianos con EA incipiente o demencia leve de tipo Alzheimer sobre su ritmo circadiano de sueño-vigilia se analizan el ritmo de temperatura periférica (TP) y de actividad motora. El ritmo circadiano de TP es muy buen marcador del ritmo. Además, la cronodisrupción también tiene efectos sobre la calidad del sueño y sobre el estado cognitivo y emocional. Se aplica una terapia no invasiva, terapia de luz brillante (TLB), con la finalidad de conseguir un mejor ajuste del ritmo así como mejoras a nivel de calidad de sueño y estado cognitivo y emocional. Se concluye que la TLB supone mejoras puntuales o prevalentes dependiendo del parámetro estudiado pero en general ayuda a mejorar la calidad de vida de los ancianos.

1. Introducción

1.1 Ritmos biológicos y circadianos

Las actividades que realizan los seres vivos vienen marcadas por los ritmos biológicos, que son los encargados de controlar la actividad cíclica de parámetros internos en relación a sincronizadores externos. Los ritmos biológicos vienen definidos por un conjunto de parámetros (*Figura 1*):

- Mesor: representa el valor medio estimado de la variable sobre la curva ajustada.
- Acrofase: refleja la hora del día en la que se encuentra el valor más elevado de la curva ajustada.
- Amplitud: sirve para relacionar el mesor con la amplitud puesto que es la diferencia entre el valor máximo de la variable ajustada y el mesor.
- Periodo: se define como el tiempo comprendido entre que empieza y acaba un ciclo completo de la variable que se estudia. Es el tiempo que encontramos entre un valor concreto de la variable ajustada y su análogo.
- Frecuencia: es el valor inverso al periodo ya que corresponde al número de ciclos completos comprendidos en un periodo de tiempo determinado.

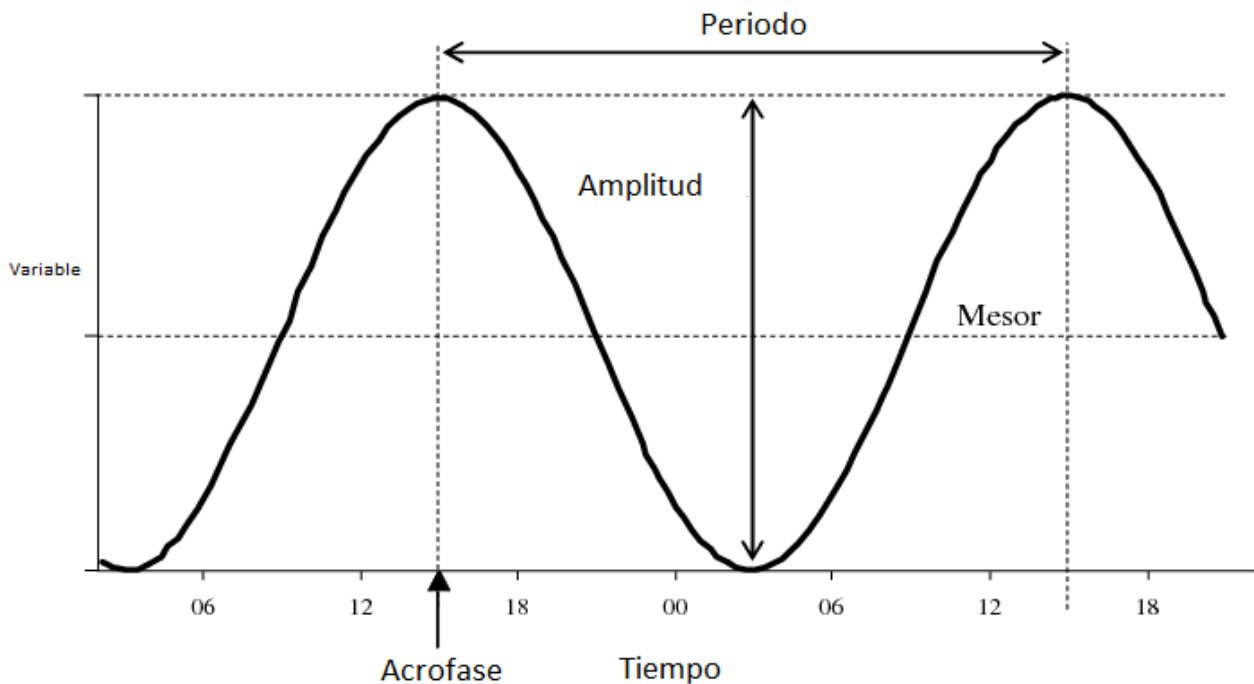


Figura 1. Representación de una curva de coseno ajustada a un periodo de aproximadamente 24 horas. Se muestran los parámetros más importantes para definir un ritmo biológico: el mesor, la acrofase y la amplitud (modificado de Ancoli-Israel et al., 2003)

Debido a su importancia para la supervivencia de las especies, la selección natural ha favorecido que todos los organismos, desde procariotas hasta la especie humana, posean ritmos cuya periodicidad fluctúe alrededor de 24 h, los llamados *ritmos circadianos* (“circa” 24 horas), y son los ritmos más frecuentes y han sido los más estudiados. Por ejemplo, en el hombre la alternancia diaria de sueño y vigilia se acompaña de numerosos ritmos diarios en la función neural y endocrina. Se producen variaciones diarias en la temperatura corporal, en las frecuencias respiratoria y cardíaca, y en la presión y composición de la sangre, así como en otras varias funciones corporales. Los factores ambientales actúan como sincronizadores biológicos, ajustando la periodicidad del reloj circadiano a la de exactamente 24 horas. La luz es el sincronizador más importante, definiendo el periodo día-noche y regulando el reloj circadiano, la estructura que organiza los ritmos circadianos. En ausencia de patrones ambientales definidos (luz u oscuridad constantes) se dice que el organismo está en libre curso o free running, pero el reloj circadiano sigue mostrando variaciones con un período cercano a las 24 horas. Los sincronizadores externos e internos permiten mantener en hora el reloj circadiano.

1.2 Sistema circadiano

El reloj circadiano de la mayoría de mamíferos, entre ellos la especie humana, es una estructura localizada en el hipotálamo, el núcleo supraquiasmático (NSQ), dos pequeños núcleos compuestos de 10000-15000 neuronas localizados en el hipotálamo ventral (Cassone et al., 1988; Swaab et al., 1985). La actividad del NSQ permite el mantenimiento de los ritmos circadianos. De hecho, neuronas aisladas del NSQ muestran ritmos circadianos por su cuenta (Balsalobre et al., 1998; Yamazaki et al., 2000), siendo así un oscilador endógeno. El NSQ envía señales sincronizadoras a los osciladores periféricos (relojes subordinados), localizados en los tejidos y órganos fuera del sistema nervioso central, mediante el sistema nervioso autónomo y señales humorales como el cortisol y la melatonina.

El sistema circadiano (SC) de los mamíferos se compone de tres elementos principales: el NSQ, las señales de entrada de información al NSQ y las señales de salida desde el NSQ (*Figura 2*).

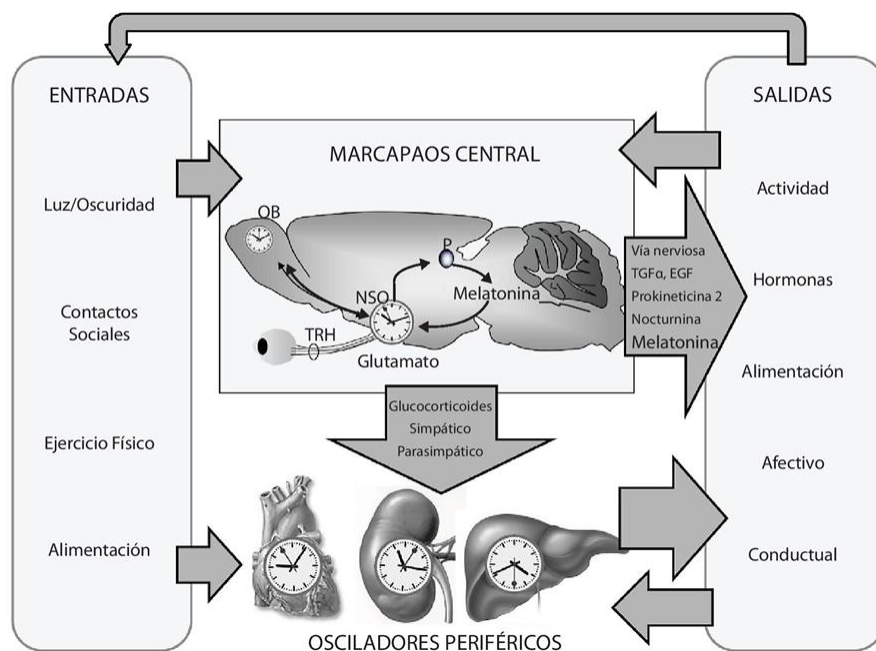


Figura 2. Organización general del sistema circadiano (modificado de Garaulet et al., 2010)

Las señales periféricas de entrada de información al NSQ, los sincronizadores externos o zeitgebers (del alemán “donador del tiempo”) ayudan a sincronizar (poner en hora) el reloj. El zeitgeber más importante es el ciclo de luz-oscuridad, porque sin este sincronizador el NSQ tendría unas oscilaciones endógenas superiores a 24 horas (entre 24,5 y 25 horas). La información fótica llega

al NSQ a través del trato retinohipotalámico (TRH) formado por los axones de las células ganglionares de la retina (Figura 2). Estas células ganglionares fotosensibles *ipRGC* (intrinsically photosensitive retinal ganglion cells), se diferencian de los otros fotorreceptores (conos y bastones) porque contienen un fotopigmento denominado melanopsina en lugar de la rodopsina. La melanopsina es estimulada por una longitud de onda de 460-480 nm del espectro visible, que corresponde al color azul. El NSQ es más sensible al espectro de luz azul (Bonmatí, 2015). Hay otros zeitgebers que participan en la sincronización del NSQ como el ejercicio físico, los horarios de las comidas y de actividad y las relaciones sociales. Las señales de salida desde el NSQ transmiten información a las zonas del cerebro que intervienen en la regulación de los patrones de comportamiento, sueño-vigilia y temperatura corporal, a los centros neuroendocrinos y a los órganos periféricos. Por eso, el NSQ envía proyecciones nerviosas, mediadores humorales, como la melatonina o el cortisol, y señales físicas como el ritmo de temperatura central (TC) (Madrid & Rol., 2015).

El NSQ controla la secreción de melatonina en función de la exposición a la luz que le llega directamente desde las células ganglionares *ipRGC* (Figura 3). La melatonina se sintetiza en presencia de oscuridad produciendo sensación de sueño. Se trata de una hormona producida principalmente, pero no exclusivamente, en la glándula pineal. Así, también se produce en órganos extraparietales no endocrinos como el cerebelo, el trato gastrointestinal, el sistema inmunitario y la retina (Cardinali & Scacchi, 2010). La síntesis de la melatonina está regulada por una estimulación noradrenérgica y por una acción inhibitoria directa de la luz. Así, su producción presenta un marcado ritmo circadiano, con niveles altos de melatonina durante la noche y con niveles bajos durante el día. La melatonina se libera al torrente sanguíneo a través de difusión simple, donde se dirigirá a las células y tejidos diana. La melatonina provoca una serie de efectos, entre los cuales se encuentran la inducción del sueño y la disminución de la TC y es la señal sincronizadora interna para una gran cantidad de ritmos (Pandi-Perumal et al., 2006, 2008). Esta hormona, junto con el NSQ, es la encargada de regular los ritmos biológicos de temperatura, sueño-vigilia, y de actividad motora, entre otros.

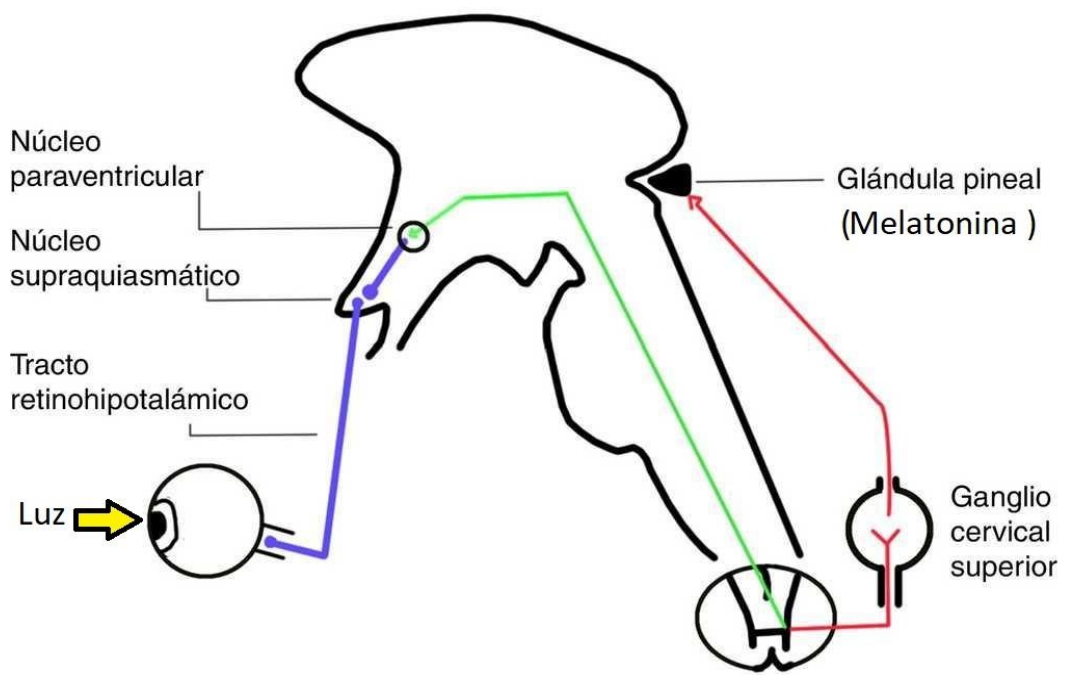


Figura 3. Vía de regulación para la secreción de la melatonina por la glándula pineal en función de la luz que recibe el NSQ (modificado de Poza et al., 2018).

1.3 Alteración de los ritmos circadianos en la enfermedad de Alzheimer: cronodisrupción

Existen diferentes cronotipos que sirven para clasificar a la población en función del ritmo circadiano. Por lo general, las personas mayores presentan un cronotipo matutino, es decir, el pico de melatonina se presenta alrededor de la medianoche y su máxima actividad se encuentra en las horas más próximas a la mañana. No obstante, se pueden producir alteraciones en los ritmos circadianos como consecuencia de enfermedades neurodegenerativas (Wulff et al., 2010) como la enfermedad de Alzheimer (EA). Se han observado cambios en los niveles plasmáticos de melatonina y en su ritmo de secreción causados por el envejecimiento y por la EA (Wu & Swaab, 2005). A su vez, niveles bajos de melatonina pueden estar relacionados con una menor eficiencia del sueño y contribuir a la gravedad de algunas enfermedades relacionadas con la edad (Karasek, 2004). La EA deriva en trastornos de conducta y deterioro cognitivo en los ancianos que la padecen.

Estas alteraciones de los ritmos circadianos pueden ser debido a disfunciones del NSQ o a deficiencias de las señales de entrada y salida (*Figura 2*). Estas alteraciones que acompañan a la senescencia con o sin EA, también se presentan en otras enfermedades neurodegenerativas en general. Cuando estas alteraciones se manifiestan como fragmentación y reducción de la amplitud del ritmo, pérdida de la ritmicidad, inestabilidad de fase entre distintos días, un retardo o avance de fase extremos, período diferente de 24 horas, o incluso una inversión de fase del ritmo circadiano, se habla de *cronodisrupción* (CD) (Erren et al., 2009). El deterioro neurodegenerativo que sufren los ancianos con EA favorece la CD (Volicer et al., 2001), pero a su vez, trastornos del comportamiento como inquietud nocturna y diurna, insomnio nocturno y deambulación, implican alteraciones graves del ritmo circadiano y CD (Pollak & Perlick, 1991).

Se ha comprobado que la principal causa de cronodisrupción en la senectud, con o sin demencia asociada o EA, es la inadecuada exposición a la luz. El proceso neurodegenerativo afecta al sistema circadiano-pineal y es consistente con la clínica con la aparición de los trastornos de sueño, delirio y agitación acompañados de baja secreción de melatonina nocturna y cantidades diurnas anormalmente elevadas (Ohashi et al., 1999; Mishima et al., 2001). De hecho, se ha comprobado que institucionalización de los ancianos, frecuente en la EA, puede acentuar los efectos de la CD y por lo tanto, ser la causa del patrón de sueño irregular (Mishima et al., 1999), incluso, en ocasiones, la consecuencia por la misma institucionalización. La causa reside en que la mayoría de instituciones, por su arquitectura, carecen de la intensidad de exposición a la luz, natural, incluso artificial, adecuada. A su vez, es difícil que favorezcan la salida de los sujetos al exterior, y además, las propias rutinas nocturnas de la institución (como cambio de pañales o medicación), interfieren con la necesaria oscuridad nocturna, para facilitar el descanso y el sueño nocturno. Se ha demostrado que tan importante es una buena exposición a la luz diurna como el mantenimiento de oscuridad nocturna para prevenir la CD (Ortiz-Tudela et al., 2010; Rubiño et al., 2017). La consecuencia de todo ello, entre otros, suelen ser somnolencia diurna acompañada de sueño interrumpido (fragmentación) (Wulff et al., 2010). Ello repercute también en una menor actividad diurna, con patrones circadianos de actividad y temperatura alterados, frecuente en los ancianos afectados de EA. Las diferencias en los marcadores circadianos fisiológicos se observan al estudiar parámetros tales como el mesor, la acrofase y/o la amplitud entre otros (Volicer et al., 2001).

Por otro lado, hay que tener en cuenta que la EA no solo afecta a la calidad y ritmo del sueño sino que también produce un déficit a nivel cognitivo y cambios en el estado anímico. De hecho el envejecimiento en general conlleva cambios cerebrales, tanto estructurales como funcionales, constituyendo un continuum que, generalmente, implica un declive cognitivo y funcional, pasando de la alteración de la memoria asociada a la edad al deterioro cognitivo leve (DCL), siendo incluso uno de los factores que influye en el desencadenamiento de la EA (Jessen et al., 2014). En las fases más tempranas de esta enfermedad, la característica por excelencia es una pérdida notable de la memoria. De hecho, numerosos estudios demuestran que la EA, puede iniciarse varios años previos al diagnóstico clínico de demencia. Algunos de los cambios más destacados a nivel cognitivo y emocional se recogen en la *Figura 4*.

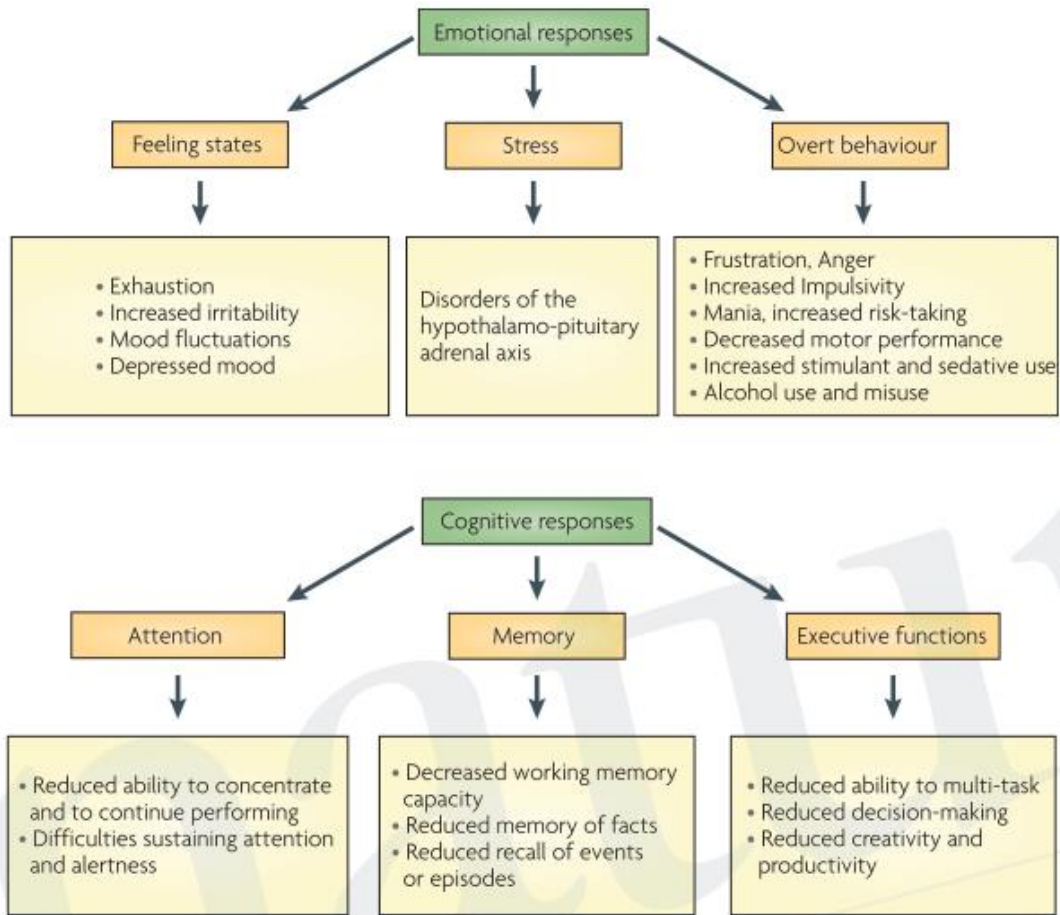


Figura 4. Consecuencias emocionales y cognitivas producidas por la presencia de alteraciones en el ritmo circadiano del sueño (extraído de Wulff et al., 2010).

1.4 Terapéutica basada en los ritmos biológicos

Actualmente existen terapias para el tratamiento de la EA que ayudan a mejorar los síntomas de esta enfermedad a la vez que reducen la sensación de estrés de las personas que se encuentran a su cargo (Weldemichael & Grossberg, 2010). Si nos centramos en el hecho de que la EA se asocia a falta de acoplamiento del reloj circadiano con los zeitgebers, una forma efectiva de prolongar el funcionamiento del reloj biológico se consigue mediante actitudes y comportamientos que favorezcan la sincronización de los ritmos y la reactivación del SC. Hay una serie de medidas que pueden favorecer esta sincronización como la exposición a la luz brillante diurna (Hanford & Figueiro, 2013) o favorecer el contraste luz-oscuridad (Rubiño et al., 2017).

La TLB, terapia de luz brillante, es una terapia no invasiva que ha resultado efectiva en la mejora de las capacidades cognitivas y anímicas en la EA, además de mejorar su ritmo de sueño-vigilia en los trastornos neurodegenerativos (Mishima et al., 1999). Se ha demostrado que TLB (a intensidades >1000 lux) durante la mañana reduce el comportamiento de agitación y consolida el ritmo sueño-vigilia (Ancoli-Israel et al., 2003) y mejora la eficiencia de sueño y la cognición (Riemersma et al., 2008). El momento del tratamiento fue de gran importancia en el resultado, demostrando, que la luz de la mañana era más efectiva que la de la tarde (Dowling et al., 2007). De cualquier manera, sigue habiendo controversia en definir exactamente las intensidades lumínicas y el tiempo de exposición más eficaz para obtener resultados positivos.

2. Hipótesis y objetivos

Teniendo en cuenta los antecedentes expuestos anteriormente, se espera que la TLB ayude a ajustar el ritmo de sueño-vigilia a la vez que ayude a mejorar las capacidades cognitivas y emocionales de los ancianos con Alzheimer incipiente (DCL) y demencia leve de tipo Alzheimer (EA) (deterioro cognitivo moderado o DCM). Si bien son numerosos los estudios que demuestran la efectividad de la TLB en la EA, hay pocos estudios que se centran en la mejora de las alteraciones del ritmo circadiano sueño-vigilia, como causa principal del deterioro cognitivo en la EA, y que lo hagan con una metodología no invasiva como la utilizada en este estudio.

Objetivos: estudiar la posible mejora y/o prevención de la cronodisrupción, de los pacientes con enfermedad de Alzheimer incipiente y con demencia leve de tipo Alzheimer, después de recibir la TLB, a partir de los siguientes parámetros:

- Ritmo circadiano sueño-vigilia, a partir de los registros de actividad motora y temperatura periférica, relacionándolos con la intensidad de luz recibida en el centro.
- Calidad de sueño, a partir de la actividad motora y el test complementario, COS (test de calidad de sueño de Oviedo).
- Estado cognitivo y emocional, a partir de una batería de test validados de memoria, atención, estado emocional y de salud.

3. Material y métodos

3.1 Participantes

El estudio se realizó con un total de 10 ancianos, de edades comprendidas entre los 74 y los 90 años y de ambos sexos, institucionalizados en el mismo centro y diagnosticados de enfermedad incipiente de Alzheimer o demencia leve de tipo Alzheimer correspondiente a un DCL o DCM respectivamente (*Tabla 1*). El estado de deterioro cognitivo de los ancianos fue determinado por el evaluador del centro mediante las pautas establecidas por el Mini-Mental State Examination (MMSE), puesto que es una prueba diagnóstica de rutina que se lleva a cabo de forma periódica para analizar la evolución del deterioro cognitivo de los sujetos.

Criterios de inclusión

- Sujetos de edades comprendidas entre los 74-90 años y afectados de enfermedad incipiente de Alzheimer o demencia leve de tipo Alzheimer, institucionalizados en régimen interno en la residencia DomusVi-Palma, con nivel académico suficiente para asegurar la capacidad de lecto-escritura y con agudeza visual y auditiva conservadas.

Criterios de exclusión

- Sujetos con problemas de capacidades perceptivas (visión y audición) que no les permitiera someterse a una sesión de una hora diaria de luz potente durante una semana.
- Sujetos con enfermedades que alteraran el ritmo sueño-vigilia o que impidieran las actividades propuestas.
- Sujetos con medicación que alterara el ritmo sueño-vigilia.

La selección contó con el consentimiento del sujeto o en su caso de los familiares o tutores, para lo cual se firmo el correspondiente consentimiento informado. Los sujetos seleccionados se distribuyeron al azar en dos grupos, control y experimental. A este último grupo se le aplicó terapia lumínica.

Todos los datos recogidos (cuestionarios, información personal, etc.) fueron tratados de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal (BOE nº 298, de 14 de diciembre de 1999). El estudio contó con la aprobación del Comité d'Ètica de la Investigació de les Illes Balears (CEI-IB) IB /1409/10 PI.

Tabla 1. Rangos de las puntuaciones del Mini-Mental State Examination (MMSE) correspondientes a un estado de deterioro cognitivo global (GDS) (modificado de Wesson & Luchins, 1992).

Estadios GDS	Rango MMSE
2- Deterioro cognitivo muy leve. Olvido benigno senil.	26 a 30
3- Deterioro cognitivo leve. Enfermedad de Alzheimer incipiente.	21 a 25
4- Deterioro cognitivo moderado. Demencia leve.	17 a 24
5- Deterioro cognitivo moderadamente grave. Demencia moderada.	11 a 16
6- Deterioro cognitivo grave. Demencia moderadamente grave.	1 a 10
7- Deterioro cognitivo muy grave. Demencia grave.	0

3.2 Instituciones

Los ancianos que participaron en el estudio se encontraban institucionalizados en el mismo centro para mayores, residencia DomusVi-Palma, ubicada en Palma de Mallorca, perteneciente al grupo internacional DomusVi, uno de los principales operadores europeos del sector de la atención a la dependencia. Los sujetos seleccionados estaban en régimen interno y con horarios de actividades

rutinarias iguales.

3.3 Instrumentos

3.3.1 Análisis de la intensidad de luz incidente

Uno de los parámetros importantes a la hora de analizar el ritmo circadiano sueño-vigilia es la intensidad de luz incidente, por su influencia como principal zeitgeber. Se utilizaron sensores de luz tipo HOBO (Hobo Light Data Loggers UA-002-64, Onset Computer, Bourne, Massachusetts, EE. UU) (*Figura 5*) distribuidos por las diferentes estancias del centro, permitiendo así analizar la intensidad de luz media a la que estaban expuestos los ancianos. El sensor se colocaban en el centro de las distintas dependencias, a unos 190 cm de distancia del suelo. Si la dependencia era muy grande se utilizaban dos sensores en cada uno de los extremos de la sala. De acuerdo con las especificaciones del fabricante, los registradores de datos tienen un rango de medición comprendido entre 0 y 320.000 luxes (Martinez- Nicolas et al., 2011). Los sensores se programaron para almacenar la información cada 15 minutos y durante todo tiempo que duró el estudio.



Figura 5. Sensor de luz tipo HOBO (fuente propia).

3.3.2 Terapia de luz brillante (TLB)

Para la aplicación de la TLB se utilizó una mesa diseñada por Cronobiotech (Biological Rhythms Technologies), alrededor de la cual se sentaban los sujetos, que incorpora unas luces polivalentes OSAL-LUM[®] de Yanche, S.L. (modelo 255HFDIM) y que permite aplicar la luz en una intensidad de alrededor de 10000 luxes. (7.500-12.000 lux a 1 m de distancia).

3.3.3 Parámetros fisiológicos circadianos

Los dos parámetros que mejor definen el ritmo sueño-vigilia son la temperatura corporal y la actividad motora (Satlin et al., 1995). Se ha demostrado que el registro de la temperatura periférica (TP) en lugar de la temperatura central (TC) ofrece ventajas, primero por la comodidad del registro y segundo porque se ha demostrado que es un indicador más fiable del ritmo circadiano sueño-vigilia, ya que sus cambios anteceden a los de la TC, constituyendo un buen indicador de la somnolencia y el sueño. A su vez, sus cambios también están mejor relacionados con los cambios en la intensidad lumínica que la TC (Van Someren, 2004). Por otro lado, el registro de la actividad motora está muy ligado al ritmo sueño-vigilia, con oscilaciones que ocurren en paralelo (Pollak et al., 2001), siendo un buen indicador indirecto del ritmo. Para analizar ambos parámetros se utilizó el reloj de registro Kronowise KW6, diseñado por el Laboratorio Kronohealth de la Universidad de Murcia (*Figura 6*), sensor de muñeca se colocó a los ancianos en su mano no dominante.



Figura 6. Sensor Kronowise KW6.

3.3.4 Calidad del sueño

La calidad de sueño se analizó a partir del registro de la actividad motora y posterior análisis con el Software Actiwatch Sleep 2001 (Actiwatch 2001, V1.16 Cambridge Neurotechnology). De esta manera se obtuvieron los siguientes parámetros estimados de sueño:

- Eficiencia de sueño: hace referencia al tiempo que consideramos como sueño mientras el sujeto se encuentra en la cama. Los datos se presentan como porcentajes (%).
- Tiempo de movilidad e inmovilidad: tiempo en que los sujetos presentan movilidad o nula movilidad a lo largo del periodo comprendido como sueño. Los datos se presentan como un porcentaje (%) entre el tiempo de movilidad e inmovilidad durante este periodo.
- Latencia de sueño: se entiende como el tiempo que tarda el sujeto en dormirse desde que se mete en la cama. Los datos se presentan en minutos.
- Episodios de vigilia: número de veces que los sujetos se encuentran despiertos durante el periodo comprendido como sueño.

Para completar la información sobre calidad de sueño, también se utilizó el cuestionario de Oviedo (COS) (Bobes et al., 2000). Consta de una serie de cuestiones en relación al período de sueño y vigilia y permite obtener los parámetros de satisfacción de sueño, insomnio nocturno e hipersomnia diurna (Tabla 2).

3.3.5 Evaluación neuropsicológica y de las variables clínicas de salud

Para la evaluación neuropsicológica y de salud se pasaron una batería de test, que junto al COS, se presentan en la Tabla 2, donde se muestra las variables a cuantificar. La *Global Deterioration Scale (GDS)* (Reisberg et al., 1982) determina el estado cognitivo global, una vez obtenida la puntuación correspondiente al MMSE, según como se indicaba en la Tabla 1. Las Escalas de Memoria de Wechsler (WMS) (Wechsler, 1945, 1997) evalúan los diferentes tipos de memoria (inmediata, diferida, de trabajo y aprendizaje y reconocimiento). Estos test se realizaron repitiendo una serie de palabras o números con la finalidad de que el paciente consiguiera repetir el máximo posible. La atención se evaluó mediante el *Trail Making Test (TMT)* (Partington & Leiter, 1949) que analiza la atención sostenida y el *Comprehensive Trail Making Test (CTMT-3)* (Reynolds, 2002) que analiza la atención dividida. La diferencia entre ambos se encuentra en la ausencia/presencia respectivamente de círculos con dibujos que ayudan a distraer al paciente de su tarea principal. A su vez, la atención dividida se evaluó mediante el *Test de Stroop* (Stroop, 1935; Golden, 1994). Esta tarea consistió en enumerar en 45 segundos el máximo de palabras posibles evitando la interferencia que suponía el color en el que estaban escritas las palabras. Mediante el *Geriatric Depression Scale (GDS de Yesavage)* (Sheikh & Yesavage, 1986) se determinó el estado anímico de los ancianos. Finalmente, el estado de salud se evaluó mediante tres subtest del *Cuestionario European Quality of Life-5 Dimensions (EuroQ-5D)* (The EuroQol Group, 1990). Estos test también consistieron en preguntas con respuestas ligadas a una puntuación determinada.

Tabla 2. Test realizados para medir diferentes dimensiones correspondientes a calidad de sueño, estado cognitivo y estado emocional respectivamente, a partir de diferentes moldelos de puntuación (modificado de Rubiño, 2018).

Dimensión	Test	Variable cuantitativa
Satisfacción del sueño	COS satisfacción	1 a 7
Insomnio nocturno	COS insomnio	9 a 45
Hipersomnia diurna	COS hipersomnio	3 a 15

Memoria inmediata	Wechsler (W) E1	Nº de palabras
Memoria diferida	W E5	Nº de palabras
Memoria de trabajo	Subtest Dígitos Inverso de Escala de Memoria de Wechsler	Respuesta verbal al nº de dígitos orden inverso
Aprendizaje y reconocimiento	W de aprendizaje y reconocimiento	Nº de palabras
Atención sostenida	TMT-A (seg)	Tiempo de ejecución (seg)
Atención selectiva	CTMT-3 (seg)	Tiempo de ejecución (seg)
Atención dividida	Stroop interferencia	Puntuación de interferencia
Estado funcional	GDS de Reisberg	1 a 7
Estado anímico	GDS de Yesavage	0 a 5: normal 6 a 9: probable depresión >9: depresión establecida
Estado de salud	EuroQ-5D (1º)	5 a 15
Estado general de salud	EuroQ-5D (2º)	1: mejor 2: igual 3: peor
Estado de salud hoy	EuroQ-5D (3º)	0 a 10

3.4 Diseño

En este estudio se analizaron los efectos de la TLB sobre el ritmo circadiano sueño-vigilia, calidad de sueño y estado cognitivo y emocional de ancianos con enfermedad incipiente de Alzheimer o demencia leve de tipo Alzheimer.

El estudio duró tres semanas, durante las cuales los sujetos llevaron los relojes de Kronowise para el registro de sus variables fisiológicas circadianas de TP y actividad motora, de forma continua. Durante la semana 1, previo a la aplicación de TLB, se procedió a pasar los test de calidad de sueño (COS) y la batería de tests para la evaluación de las variables neuropsicológicas y de salud (*Tabla 2*).

Durante la segunda semana los sujetos se sentaban a la mesa adaptada para la aplicación de la TLB. A los sujetos del grupo experimental se les aplicaba TLB entre las 11:00h y las 12:00h de la mañana, durante los 5 días laborables. La aplicación de luz se llevaba a cabo de forma gradual hasta llegar a una intensidad entre 10.000 y 12.000 lux. Se instauró la aplicación de TLB por la mañana por haberse demostrado que es la más efectiva en la mejora del ritmo sueño-vigilia y en los trastornos de comportamiento de los ancianos con EA (Dowling et al., 2007). Durante las horas en las que los ancianos estaban expuestos a la luz, realizaban diversas tareas que formaban parte de las tareas rutinarias diarias. Los sujetos del grupo control, en cambio, no recibían TLB.

Durante la tercera semana se procedió nuevamente al registro de las variables de calidad de sueño y neuropsicológicas y de salud, como durante la primera semana (*Tabla 2*).

Paralelamente se procedió al análisis de la luz incidente mediante el sensor de luz en las distintas dependencias de la residencia. Se analizaron en total 12 dependencias repartidas entre las tres plantas de la residencia y utilizadas por los sujetos en horario diurno y las habitaciones utilizadas por los sujetos durante el periodo nocturno.

A lo largo de todo el estudio se consideró la TLB como la variable independiente mientras que el resto de parámetros analizados fueron considerados variables dependientes (*Tabla 3*).

Tabla 3. Tabla resumen del diseño del estudio donde se presentan las diferentes variables junto a sus dimensiones y los métodos o instrumentos utilizados para su medida o aplicación (modificado de Rubiño, 2018).

Variable	Tipo	Dimensión	Método / instrumento
Independiente	TLB	Luz	Mesa con luces polivalentes OSAL-LUM® de Yanche, S.L. (modelo 255HFDIM)
Dependientes	Circadianas	Temperatura	Reloj Kronowise KW6
		Actividad	
		Luz	Sensores HOBO
	Calidad de sueño	Satisfacción del sueño	COS satisfacción
		Insomnio nocturno	COS insomnio
		Hipersomnia diurna	COS hipersomnio
	Cognitivas	Memoria inmediata	Wechsler (W) E1
		Memoria diferida	W E5
		Memoria de trabajo	Memoria de trabajo verbal (Subtest Dígitos Inverso de Escala de Memoria de Wechsler)
		Aprendizaje y reconocimiento	W de aprendizaje y reconocimiento
		Atención sostenida	TMT-A
		Atención selectiva	CTMT-3
		Atención dividida	Stroop de interferencia
		Estado funcional	GDS de Reisberg
		Estado anímico	GDS de Yesavage
Emocionales		Estado de salud	EuroQ-5D (1°)
	Estado general de salud	EuroQ-5D (2°)	
	Estado de salud hoy	EuroQ-5D (3°)	

3.5 Análisis de datos

La evolución de los ritmos circadianos de los ancianos con EA se estudió mediante los parámetros de TP y actividad motora recogidos por los relojes Kronowise y tratados mediante el programa "Circadianware" v7.1.1. (Campos et al., 2010). Con este programa se sacaron las medias de estos parámetros a lo largo de las 24 horas de las semanas que duró el estudio. Los datos obtenidos se presentaron en gráficas, una por cada semana.

Como sabemos que en los seres humanos existen ritmos circadianos que se ajustan a una función sinusoidal y otros que no, se realizaron tanto pruebas paramétricas como no paramétricas. Se realizaron pruebas paramétricas, en este caso cosinor y Rayleigh, para analizar los parámetros de temperatura periférica y actividad motora. Mediante el análisis cosinor se obtuvo un ajuste sinusoidal comprendido dentro de un rango de 24 horas y a la vez se obtuvieron los valores de (Diez-Noguera et al., 2006; Haffen, 2009):

- Mesor: valor medio alrededor del cual oscila la variable.
- Acrofase: hora del día en la que se encuentra el valor más elevado de la curva del coseno ajustado.
- Amplitud: sirve para relacionar mesor con acrofase ya que es su diferencia.

El análisis cosinor permitió realizar la prueba de Rayleigh mediante la cual se determinó la estabilidad de la fase del ritmo de los días siguientes (valor cercano a uno significa mayor estabilidad de ritmo). También se realizaron análisis no paramétricos, en este caso estudio del índice de función circadiana (IFC), que permitieron la obtención de las variables (Carvalho-Bos et al., 2007):

- Índice de estabilidad interdiaria (IE): cuantifica la regularidad o la consistencia del patrón rítmico y su rango se encuentra entre 0 y 1 para una estabilidad perfecta.
- Índice de variabilidad intradiaria (IV): cuantifica la fragmentación del ritmo y puede dar valores entre 0 (si la onda es sinusoidal) y 2 (si la onda es gaussiana).
- Amplitud relativa (RA): hace referencia al cálculo de las 5 horas consecutivas de valores máximos y 10 horas consecutivas de valores mínimos dividida entre la suma de las dos.
- Índice de función circadiana (CFI): se calcula a partir del promedio de las tres variables anteriores y sus valores oscilan entre 0 (ausencia de ritmicidad circadiana) y 1 (ritmo circadiano robusto) (Ortiz-Tudela et al., 2010).

Los parámetros que permitieron conocer la calidad de sueño de los ancianos se trataron con el Software Actiwatch Sleep 2001 explicado en el apartado de calidad de sueño.

Finalmente, se utilizó el programa informático IBM SPSS Statistics 20.1. para el análisis estadístico de los datos de parámetros fisiológicos circadianos, calidad de sueño y estado cognitivo y emocional. Primero se realizó una prueba t de Student para determinar si existían diferencias significativas entre los resultados de dichos parámetros tomados del grupo control y los tomados en el grupo experimental durante la primera semana de tratamiento. Hecho esto, se realizaron pruebas estadísticas ANOVA de un factor para comparar los resultados obtenidos a lo largo de las tres semanas que duró el estudio con el grupo experimental. Posteriormente se aplicó la prueba estadística *post-hoc Bonferroni*.

4. Resultados

Los resultados tanto de los parámetros fisiológicos circadianos como de calidad de sueño y estado cognitivo y emocional del grupo experimental fueron comparados con los resultados obtenidos de los mismos parámetros en el grupo control. La comparación entre los resultados de ambos grupos resultó no significativa ($p > 0,05$) (datos no mostrados) por lo que se procedió a continuar con las comparaciones utilizando el propio grupo experimental en las diferentes fases del tratamiento.

4.1 Análisis de la intensidad de luz incidente

Para el análisis de la intensidad de luz en la residencia se tuvieron en cuenta los periodos diurno y nocturno, dada la importancia que tiene un buen contraste luz día-oscuridad noche en el ajuste del ritmo circadiano sueño-vigilia (Rubiño et al., 2017). Así se consideraron los datos del registro de luz diurna, obtenidos en las distintas dependencias de la residencia excepto los dormitorios (donde los ancianos pasaban el día en horario de 8:00 a 21:00h) y los datos de registro de luz nocturna, obtenidos en las habitaciones (en el momento que los ancianos estaban en la habitación de noche, entre las 21:00 y las 8:00h). Teniendo en cuenta lo anterior, la *Figura 7* muestra la evolución temporal de la luz incidente en un periodo de 24 horas. Cabe destacar que las intensidades de luz de las distintas dependencias, son elevadas entre las 9:30h y las 14:00h, con valores superiores a 600 lux. Una parte de este horario corresponde a las dependencias donde los sujetos llevan cabo tareas de aprendizaje y manualidades (salas de terapia), una de las dependencias más luminosas de la residencia (datos no presentados). A partir de las 15:00h la intensidad lumínica no supera los 400 lux, intensidades bajas. Cabe destacar las intensidades lumínicas cercanas a 0 lux, que coincide con la hora en que se acuestan los sujetos (a partir de las 21:00h).

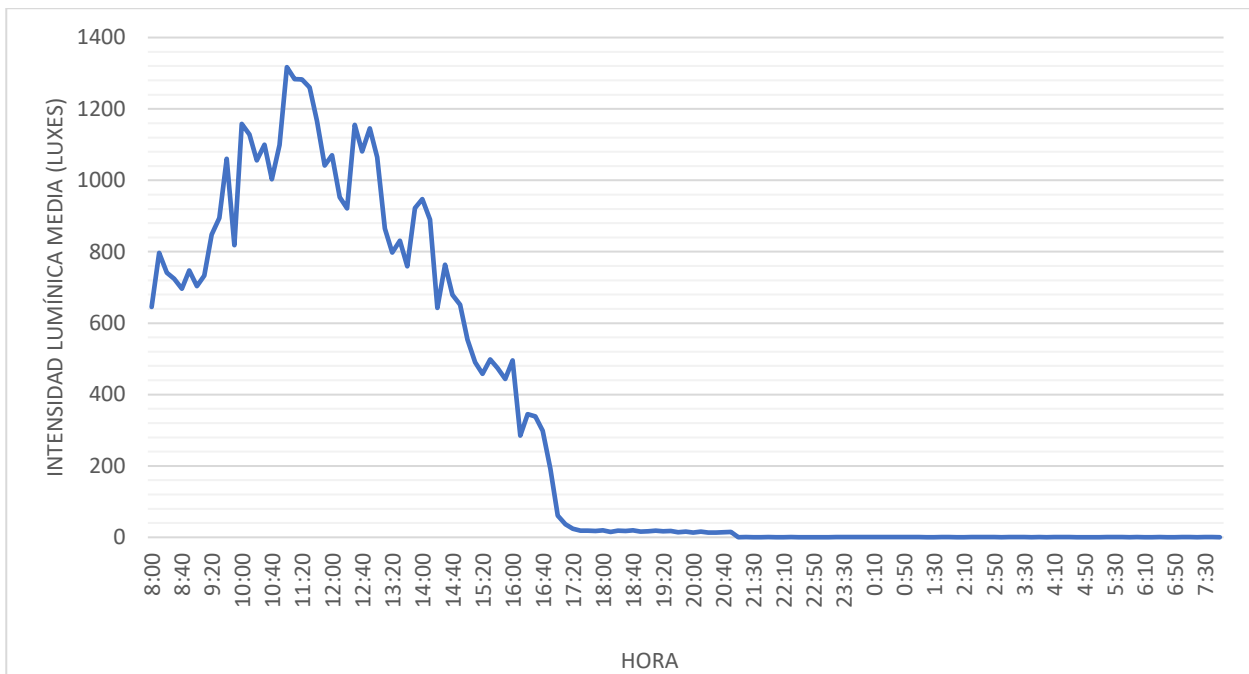


Figura 7. Evolución temporal de luz incidente en un periodo de 24 horas.

4.2 Parámetros fisiológicos circadianos

En las *Figuras 8, 9 y 10* se representa la evolución temporal media de la TP y de actividad, de los sujetos del grupo experimental, en un periodo circadiano y en las tres semanas de estudio respectivamente:

1º semana (1S): semana basal o previa a la TLB.

2º semana (2S): semana durante la TLB

3º semana (3S): semana posterior a la TLB, para analizar la posible perduración del efecto.

Estas gráficas permiten tener una visión conjunta de las dos variables indicativas del ritmo sueño-vigilia, según la semana de tratamiento. Un buen indicador del ajuste del ritmo sueño-vigilia son las respuestas inversas entre el ritmo de TP y la actividad motora. La TP disminuye ante los aumentos de actividad.

Se puede observar como durante la S1 (*Figura 8*) aparece un patrón de cronodisrupción marcado por la falta de diferencia entre temperaturas diurnas y nocturnas (aplanamiento del ritmo) y una elevada actividad nocturna (fragmentación del sueño). En la S2, el ritmo de TP aparece más marcado (*Figura 9*), durante la aplicación de la TLB aunque parece no perdurar en la semana posterior a la TLB (*Figura 10*). Si atendemos al ritmo de actividad puede observarse que en las S2 y S3 aparece una marcada disminución de la actividad diurna, menos fragmentada y más de acorde a las oscilaciones de la TP. La actividad nocturna disminuye considerablemente durante la S3 (*Figura 10*) de tal manera que el efecto de disminución de la fragmentación nocturna, debido posiblemente a la aplicación de TLB, es un efecto más tardío respecto a la actividad que a la TP.

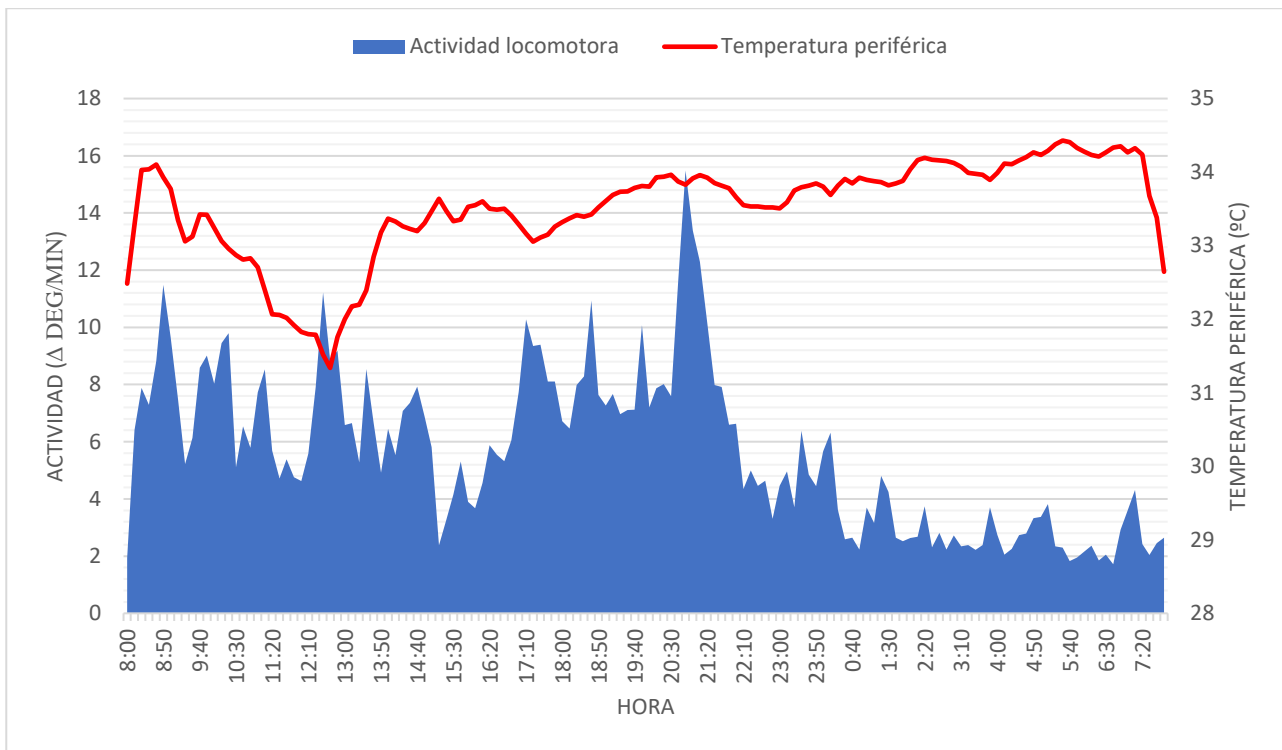


Figura 8. Evolución del ritmo circadiano de los parámetros de temperatura periférica y actividad motora del grupo experimental durante la S1.

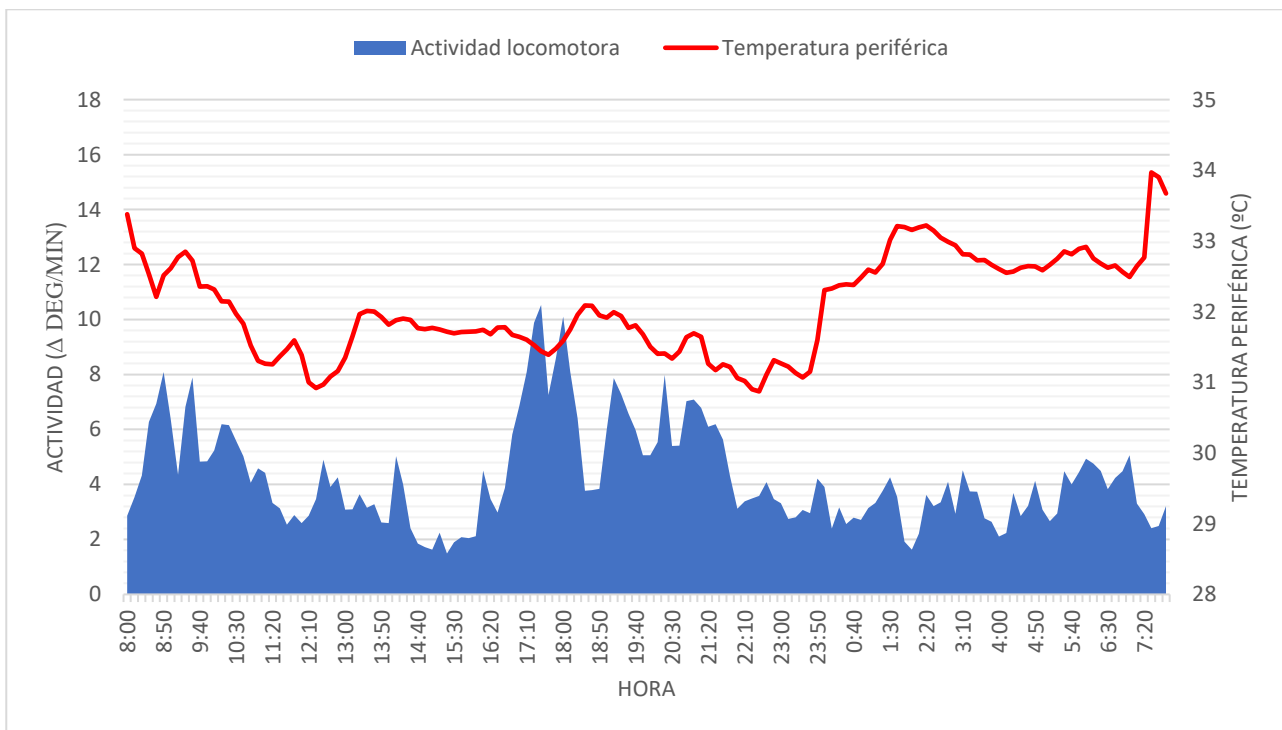


Figura 9. Evolución del ritmo circadiano de los parámetros de temperatura periférica y actividad motora del grupo experimental durante la S2.

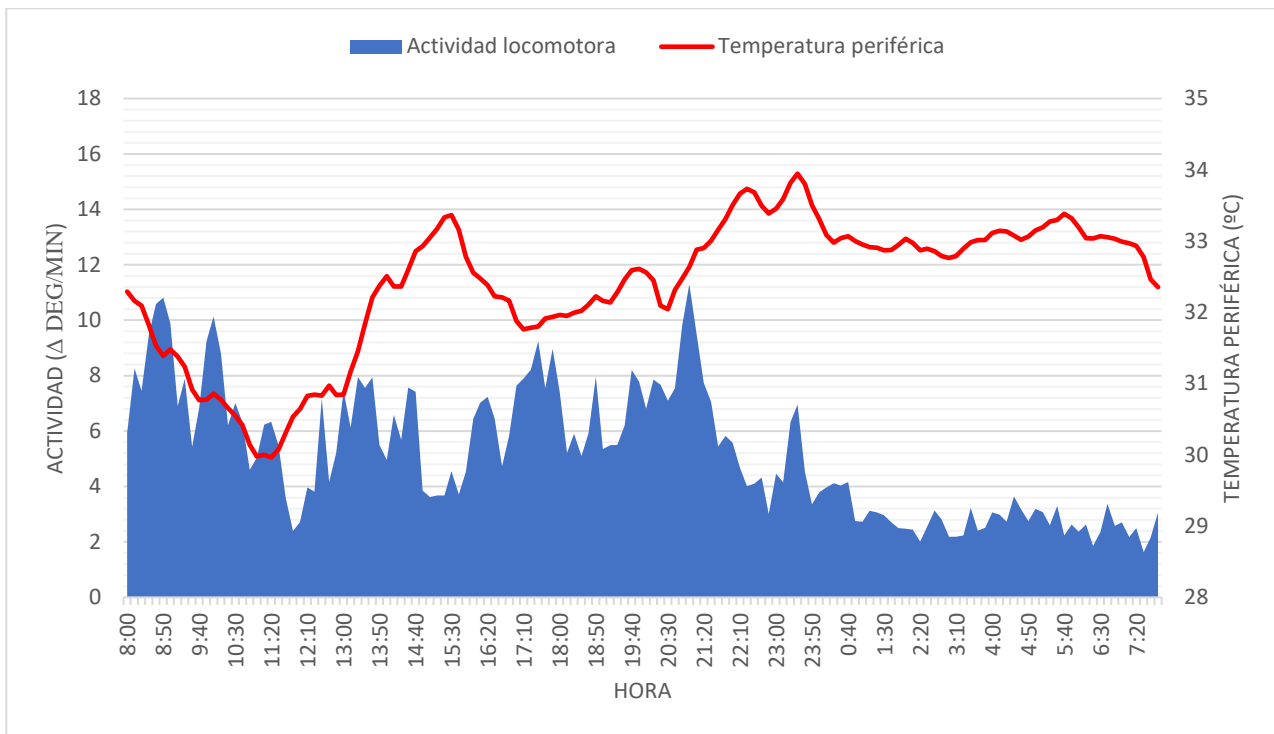


Figura 10. Evolución del ritmo circadiano de los parámetros de temperatura periférica y actividad motora del grupo experimental durante la S3.

Las figuras anteriores son solo una representación visual y aproximada del ritmo de TP y actividad. Para analizar detalladamente los parámetros del ritmo se llevaron a cabo los análisis paramétricos y no paramétricos que caracterizan la curva sinusoidal de cada uno de las dos variables (apartado de análisis de datos). Las *Tablas 4 y 5* recogen los parámetros circadianos definidos para las dos variables y separados por las semanas de estudio, así como el análisis estadístico correspondiente (ANOVA y *post-hoc Bonferroni*). Respecto a la TP, *Tabla 4*, cabe destacar el incremento significativo en la amplitud y en la amplitud relativa que ocurre en la segunda semana y que visualmente habíamos observado en la *Figura 9*, que, sin embargo, no se mantiene completamente en la S3. El incremento observado en la amplitud denota un ritmo más robusto, como también lo demuestra el aumento significativo del CFI en las S2 y S3. Cabe destacar también un ritmo significativamente más estable (IE mayor) en la S2 que deja de ser significativo en la S3. Otro hecho a destacar es el retraso de la acrofase en las S2, lo que a su vez podría explicarse por una mejora en el ritmo del anciano caracterizado por un avance de fase. Sin embargo, observando la S1 no parece que este avance de fase quede reflejado, lo más lógico sería que hubiéramos encontrado acrofases más adelantadas.

Respecto a la actividad motora, *Tabla 5*, la S1 presenta los signos de cronodisrupción que hemos mencionado en la S1 con una fragmentación diurna y nocturna que mejora significativamente con la aplicación de TLB, este hecho puede observarse por la variabilidad del ritmo (IV) que disminuye significativamente en la S2 y perdura en la S3 y, también, por la mejora significativa en la estabilidad (aumentos significativos del coeficiente de Rayleigh y el IE) y mejora, aunque leve, en la robustez del ritmo (CFI aumentado).

Tabla 4. Medias de los parámetros circadianos de temperatura periférica junto a su error estándar (media \pm SEM) por cada semana de estudio del grupo experimental. Se presenta el análisis estadístico ANOVA de un factor junto al análisis *post-hoc Bonferroni* comparando entre las diferentes semanas del tratamiento. Los p-valores significativos ($p \leq 0,05$) se encuentran destacados en rojo y según el grado de significación se clasifican: ns (no significativo), * ($p \leq 0,05$) y ** ($p \leq 0,01$).

Temperatura periférica	S1	S2	S3	ANOVA	Bonferroni		
					S1-S2	S1-S3	S2-S3
Mesor	33,1 \pm 2,22	33,6 \pm 1,27	33,6 \pm 1,24	F=3,7 p=0,9	*	*	ns
Acrofase	1:22 \pm 0:10	1:55 \pm 0:10	0:31 \pm 0:04	F=10,8 p=0,002	**	*	*
Amplitud	2,01 \pm 0,87	3,4 \pm 1,02	2,26 \pm 1,1	F=7,8 p=0,04	*	ns	*
Rayleigh	0,74 \pm 0,006	0,86 \pm 0,001	0,73 \pm 0,02	F=8,3 p=0,045	**	ns	*
IE	0,6 \pm 0,01	0,75 \pm 0,01	0,67 \pm 0,05	F=3,2 p=0,31	*	ns	*
IV	0,003 \pm 0,000 1	0,002 \pm 0,000 3	0,002 \pm 0,000 4	F=2,6 p=0,5	ns	ns	ns
RA	0,27 \pm 0,02	0,33 \pm 0,003	0,34 \pm 0,22	F=11,9 p=0,001	*	**	ns
CFI	0,53 \pm 0,02	0,56 \pm 0,01	0,56 \pm 0,01	F=8,5 p=0,03	*	*	ns

Tabla 5. Medias de los parámetros circadianos de actividad motora junto a su error estándar (media \pm SEM) por cada semana de estudio del grupo experimental. Se presenta el análisis estadístico ANOVA de un factor junto al análisis *post-hoc Bonferroni* comparando entre las diferentes semanas del tratamiento. Los p-valores significativos ($p \leq 0,05$) se encuentran destacados en rojo y según el grado de significación se clasifican: ns (no significativo), * ($p \leq 0,05$), ** ($p \leq 0,01$) y *** ($p \leq 0,001$).

Actividad motora	S1	S2	S3	ANOVA	Bonferroni		
					S1-S2	S1-S3	S2-S3
Mesor	16,05 \pm 3,3	17,21 \pm 2,7	16,82 \pm 0,58	F=0,3 p=0,5	ns	ns	ns
Acrofase	18:33 \pm 0:21	16:33 \pm 0:13	15:32 \pm 0:03	F=10,21 p=0,002	**	***	*
Amplitud	7,93 \pm 1,44	8,67 \pm 1,2	8,05 \pm 0,9	F=6,3 p=0,03	*	*	ns
Rayleigh	0,72 \pm 0,11	0,81 \pm 0,022	0,82 \pm 0,32	F=8,4 p=0,045	ns	*	ns
IE	0,41 \pm 0,001	0,44 \pm 0,019	0,44 \pm 0,22	F=5,2 p=0,05	*	*	ns
IV	0,65 \pm 0,1	0,54 \pm 0,12	0,5 \pm 0,11	F=2,5 p=0,06	ns	*	ns
RA	0,36 \pm 0,01	0,52 \pm 0,03	0,54 \pm 0,02	F=9,8 p=0,035	ns	*	*
CFI	0,5 \pm 0,011	0,58 \pm 0,22	0,6 \pm 0,06	F=2,15 p=0,8	ns	ns	ns

4.3 Calidad de sueño

En las Figuras 11, 12 y 13 se representa los resultados de la valoración de la calidad de sueño de los sujetos, a partir del registro de la actividad motora nocturna, comparando por semanas los valores medios de los sujetos de cada uno de los parámetros obtenidos. Los valores y el análisis estadístico correspondiente (ANOVA seguido *post-hoc Bonferroni*) se presenta en la Tabla 6.

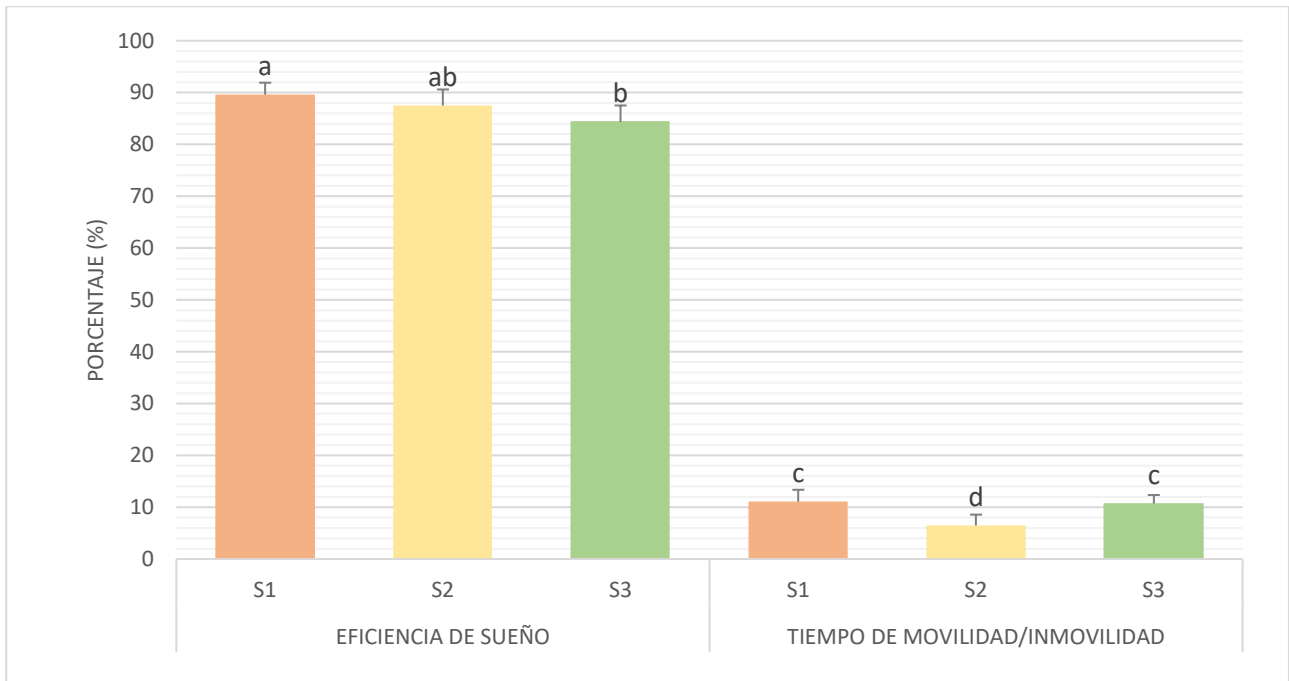


Figura 11. Gráfica de los valores medios y errores estándar (media \pm SEM) tanto de la eficiencia de sueño como del tiempo de movilidad/inmovilidad presentados en porcentajes del grupo experimental. Tras el ANOVA ($F_{2,14}=3,62$ y $p=0,04$; $F_{2,14}=2,89$ y $p=0,042$, respectivamente) y posterior prueba *post-hoc Bonferroni* se observan diferencias significativas de eficiencia de sueño entre la semana 1 y la semana 3 (a y b respectivamente) y de tiempo de movilidad/inmovilidad entre la semana 2 y las semanas 1 y 3 (d y e respectivamente).

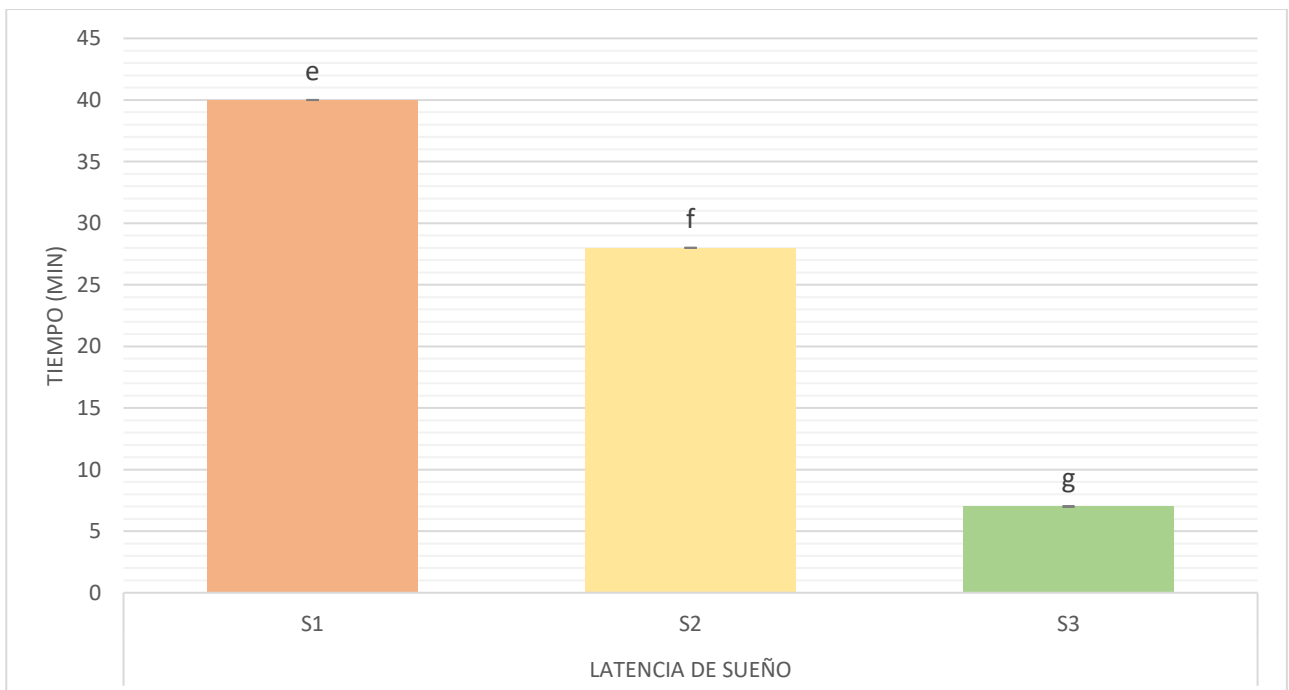


Figura 12. Gráfica de los valores medios y errores estándar (media \pm SEM) del tiempo en minutos de latencia de sueño del grupo experimental. Tras el ANOVA ($F_{2,14}=6,2$ y $p=0,01$) y posterior prueba *post-hoc Bonferroni* se observan diferencias significativas de latencia de sueño entre las diferentes semanas (e, f y g).

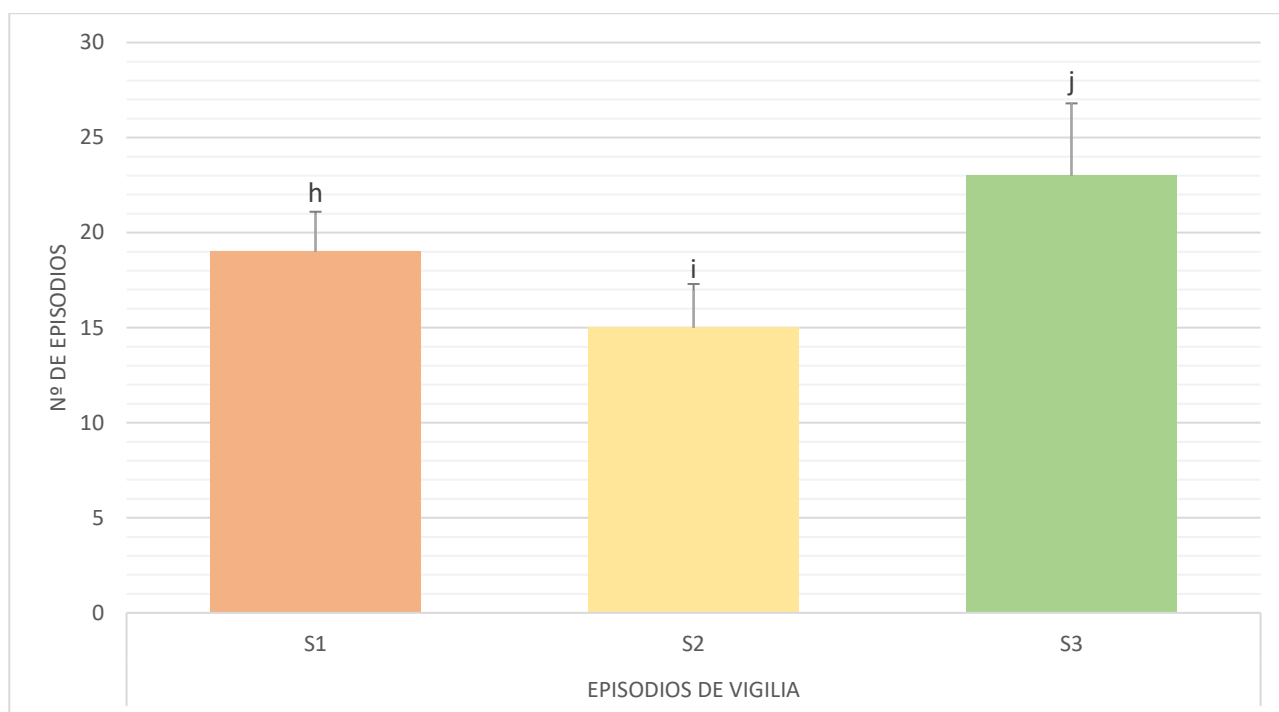


Figura 13. Gráfica de los valores medios y errores estándar (media \pm SEM) de los episodios de vigilia del grupo experimental. Tras el ANOVA ($F_{2,14}=4,25$ y $p=0,025$) y posterior prueba *post-hoc Bonferroni* se observan diferencias significativas de los episodios de vigilia entre las diferentes semanas (h, i y j).

Tabla 6. Valores medios y error estándar (media \pm SEM) de los parámetros de calidad del sueño (del periodo comprendido como sueño) del grupo experimental durante las tres semanas. Se presenta el análisis estadístico ANOVA de un factor junto al análisis *post-hoc Bonferroni* comparando entre las diferentes semanas del tratamiento. Los p-valores significativos ($p \leq 0,05$) se encuentran destacados en rojo y según el grado de significación se clasifican: ns (no significativo), * ($p \leq 0,05$), ** ($p \leq 0,01$).

Calidad de sueño	S1	S2	S3	ANOVA	Bonferroni		
					S1-S2	S1-S3	S2-S3
Eficiencia de sueño (%)	89,6 \pm 2,3	87,5 \pm 3,1	84,3 \pm 3,2	F=3,62 p=0,044	ns	*	ns
T. de mov./inmov. (%)	11,06 \pm 2,3	6,47 \pm 2,1	10,7 \pm 1,6	F=2,89 p=0,042	**	ns	*
Latencia de sueño (min)	00:40h \pm 0:12	00:28h \pm 0:01	00:07h \pm 0:04	F=6,23 p=0,01	*	**	**
Episodios de vigilia	19 \pm 2,1	15 \pm 2,3	23 \pm 3,8	F=4,25 p=0,025	**	**	**

Puede observarse que la eficiencia de sueño va empeorando durante y después de la aplicación de la TLB. En cambio, con la TLB mejora la latencia, disminuyendo el tiempo necesario para que el sujeto se duerma una vez se acuesta. También se obtienen mejoras significativas en el número de episodios de vigilia y en el tiempo en que el sujeto permanece inmóvil mientras está acostado. En todo caso estos resultados son puntuales ya que no perduran en la S3, a excepción de la latencia de sueño.

Con el cuestionario de oviedo (COS) se obtuvieron parámetros adicionales de la calidad de sueño, haciendo referencia a los trastornos de sueño, frecuentes en la población anciana. La *Tabla 7* presenta las puntuaciones obtenidas en los distintos parámetros analizados. El test se pasó en la S1 y la S3.

Tabla 7. Valores medios y errores estándar (media \pm SEM) de los test realizados para valorar la calidad de sueño del grupo experimental. Prueba estadística t de Student comparando los resultados obtenidos la semana previa a la TLB con la semana posterior a la TLB. Los p-valores significativos ($p \leq 0,05$) se destacan en rojo y según su grado de significación se clasifican en: ns (no significativo), * ($p \leq 0,05$), ** ($p \leq 0,01$) y *** ($p \leq 0,001$).

Calidad de sueño	S1	S3	t de Student p-valor
COS satisfacción del sueño	3,6 \pm 0,15	4 \pm 0,05	ns
COS insomnio nocturno	23 \pm 3,4	16,6 \pm 1,4	**
COS hipersomnio diurno	4,4 \pm 0,2	5 \pm 0,3	ns

Teniendo en cuenta que el cuestionario clasifica la hipersomnía y la satisfacción del sueño entre 1 (mínimo) y 9 (máximo) y el insomnio nocturno entre 1 y 45, las puntuaciones antes y después de la TLB fueron más bien discretas, lejos de los niveles óptimos. Sin embargo, a pesar de mostrar un aumento leve en las hipersomnias diurnas en la S3, si se obtuvieron mejoras en la satisfacción con el sueño (sin ser significativas) y en la mejora del insomnio nocturno, que en este caso si fue significativo.

4.4 Estado cognitivo y emocional

En cuanto al estado cognitivo y emocional los resultados en las puntuaciones medias ante y después de TLB (S1 y S3) se presentan en la *Tabla 8*. En cuanto al estado cognitivo, se observan diferencias significativas sobre todo en aspectos relacionados con la memoria. Sólo una de las dimensiones de la atención presenta diferencias significativas, la atención dividida. En la valoración del estado emocional las diferencias significativas se dan sobre todo en aspectos de salud.

Tabla 8. Valores medios y errores estándar (media \pm SEM) de los test realizados para valorar el estado cognitivo y emocional respectivamente, del grupo experimental. Prueba estadística t de Student comparando los resultados obtenidos la semana previa a la TLB con la semana posterior a la TLB. Los p-valores significativos ($p \leq 0,05$) se destacan en rojo y según su grado de significación se clasifican en: ns (no significativo), * ($p \leq 0,05$), ** ($p \leq 0,01$) y *** ($p \leq 0,001$).

Estado cognitivo y emocional	S1	S3	t de Student p-valor
Wechsler (W) E1	2,4 \pm 0,31	3,4 \pm 0,11	*
W E5	1 \pm 0,04	2,2 \pm 0,02	***
Memoria de trabajo verbal	1,8 \pm 0,18	1,8 \pm 0,12	ns
W de aprendizaje y reconocimiento	7,8 \pm 1,6	3,6 \pm 2,1	**
TMT-A (atención sostenida)	226,2 \pm 65	192,6 \pm 59,3	ns
CTMT-3 (atención selectiva)	206,6 \pm 43	215,8 \pm 41,2	ns
Stroop de interferencia (atención dividida)	-4,854 \pm 1,8	-2,562 \pm 1,33	*
GDS de Reisberg (estado funcional)	3 \pm 0,2	3,6 \pm 0,25	ns
GDS de Yesavage (estado anímico)	3,2 \pm 0,2	4,2 \pm 0,33	ns
EuroQ-5D (1°)	9 \pm 2,2	7,8 \pm 1,8	*
EuroQ-5D (2°)	1,8 \pm 0,07	1,6 \pm 0,03	ns
EuroQ-5D (3°)	7 \pm 0,13	8,2 \pm 0,23	*

5. Discusión

Cabe mencionar el hecho de que no se dispone de datos numéricos normalizados y validados en la población anciana para poderlos comparar con los resultados obtenidos. En cambio, si se cuenta con bibliografía abundante sobre los signos de cronodisrupción, como un aplanamiento y fragmentación de los ritmos circadianos, en especial, en el caso que aquí nos ocupa, el ritmo sueño-vigilia (Erren et al., 2003, 2009). Estos signos aparecen con frecuencia asociados a la vejez y especialmente a la EA, ya sea por el deterioro del NSQ o por alteraciones en las entradas y salidas del mismo (Swaab et al., 1992), principalmente una menor captación de luz que afecta al ajuste del ritmo sueño-vigilia (Giménez et al., 2016). La menor captación de luz hace que disminuyan los niveles de melatonina en el plasma. El cronotipo que más se ajusta a la población anciana es el matutino, puesto que el pico de melatonina se genera alrededor de la medianoche y esto supone un adelanto en sus ciclos biológicos. A esto hay que añadir agravantes como las enfermedades neurodegenerativas y la baja exposición a la luz, a los contactos sociales o la disminución del ejercicio, todos ellos entradas externas sincronizadoras. Su institucionalización en centros, con déficits de luz, también. Por todo ello, los ancianos institucionalizados que presentan alguna enfermedad neurodegenerativa son los que a su vez presentan alteraciones más marcadas en sus ciclos. Para el tratamiento o prevención de esta cronodisrupción existe la TLB que ha demostrado su efecto en numerosos estudios (Hickman et al., 2007; Shirani & Louis, 2009). Aquí se ha presentado un estudio piloto que si bien incide en los efectos de la TLB, ya demostrados, lo hace sobre aspectos incidentes poco estudiados, como el ritmo sueño vigilia, la calidad de sueño y los parámetros cognitivos y emocionales y con una metodología no invasiva. La finalidad es que esta terapia no invasiva pueda sustituir o complementar otras y mejorar así la calidad de vida de los ancianos ayudando a prevenir la cronodisrupción.

5.1 Parámetros fisiológicos circadianos e intensidad lumínica del centro

Los dos parámetros que marcan el ritmo sueño-vigilia son la temperatura y la actividad motora, como ya se ha mencionado. De hecho, el ritmo de temperatura es junto con el ciclo de luz-oscuridad, uno de los marcadores más efectivo de los ritmos circadianos. Como se ha dicho, el registro de la TP además de no suponer un métodos invasivo, es un marcador más fiable que la TC. El ritmo de TP y de actividad motora están muy relacionados con la exposición a la luz incidente. Los resultados de la intensidad de luz de exposición en la residencia (*Figura 7*) mostraron un patrón que, si bien en el tramo horario de la tarde, disminuye por debajo de 400 lux, por la mañana alcanza los 1200 lux, una intensidad que podría parecer elevada, pero que, debido a los déficits visuales que presentan con frecuencia los ancianos, debería ser mayor. Se ha demostrado que la luz incidente por la mañana es la más efectiva puesto que el NSQ es especialmente sensible a los déficits de luz en este periodo (Dowling et al., 2007), pero también es cierto que la luz de la tarde es efectiva ante un avance de fase (Minors et al., 1991), como la que suelen padecer los ancianos. Nuevamente hay que señalar que no se cuenta con una normativa adecuada que defina las intensidades de luz requeridas para la sincronización del ritmo circadiano en ancianos. La normativa existente (Directiva 2002/91/CE) relativa a la Eficiencia Energética de los Edificios, da cifras (alrededor de 400 lux) muy por debajo de las requeridas según la mayor parte de estudios cronobiológicos (por encima de 1200 lux). Por otro lado y como puede observarse en la misma figura, es notoria la disminución de la intensidad de luz durante el periodo nocturno. El contraste luz diurna-oscuridad nocturna es un aspecto muy importante en el ajuste del ritmo circadiano, como ya se ha dicho. Las rutinas de mantener la oscuridad de las habitaciones durante el periodo de sueño, sin apenas interrupciones como se observa en la *Figura 7*, han contribuido a que los efectos de la cronodisrupción hayan sido menores (hemos de tener en cuenta que los sujetos estudiados llevan más de un año viviendo en la Residencia).

La TLB se aplicó durante la S2 entre las 11:00h y las 12:00h, durante 5 días. En las *Figuras 8, 9 y 10* y en las *Tablas 4 y 5*, se representan los resultados del análisis del ritmo sueño-vigilia antes, durante y posteriormente a la TLB, puesto que los sujetos llevaban los relojes de registro de forma continua.

En la *Figura 8*, correspondiente a la S1 y por lo tanto a los datos basales de los sujetos, se observa

como el ritmo de TP muestra un aplanamiento que desaparece en gran medida en la S2. El aplanamiento del ritmo, la falta de diferencias entre las temperaturas diurna y nocturna desincronizado con la actividad diurna y reposo nocturno, es uno de los signos, entre otros, de un débil ajuste del ritmo circadiano sueño-vigilia y, entre otros, de una posible cronodisrupción (Ortiz-Tudela et al., 2010; Rubiño et al., 2017). La aplicación de la TLB permite mejorar algunos de los parámetros de la TP (*Tabla 4*). Así, las amplitudes sufren un incremento significativo en la S2 que mejoran la reducción característica del envejecimiento y la EA (Van Someren, 2000; Witting et al., 1990), favoreciendo una mayor oscilación del ritmo (*Figura 9*). Puede observarse también como la IE, estabilidad del ritmo y el CFI, como signo de robustez, aumentan significativamente. En relación a la acrofase, es cierto que los resultados en la S1 no representan un avance de fase típico de la vejez y de las enfermedades neurodegenerativas, aunque si es verdad que se produce un retraso en la S2 con la aplicación de la TLB. Sería más lógico encontrar en la S1 una acrofase igual a la encontrada en la S3. El hecho de que el ritmo de TP en la S1 sea un ritmo poco definido y poco estable puede haber contribuido a ello. Otro hecho a destacar es que los cambios encontrados en la TP no perduran en la S3, así, la amplitud, coeficiente de Raileigh y IE parecen disminuir de manera significativa y aproximarse a los valores de la semana previa a la terapia. La semana posterior (*Figura 10*) muestra un mejor ajuste del ritmo de temperatura que la semana previa (*Figura 8*) pero peor que la semana de aplicación de luz (*Figura 9*). Estos resultados coinciden con los obtenidos en estudios previos, donde se señala que el efecto de la luz podría tener efectos puntuales sin ser duraderos en el tiempo (Fiol, 2013). Para sacar conclusiones más precisas sobre la duración del efecto de la TLB serían necesarios estudios con un periodo mayor de aplicación de luz.

En relación al ritmo de actividad cabe mencionar que no resulta un marcador tan fiable del ritmo circadiano como lo es la temperatura, ya que está más sujeto a variaciones voluntarias, pero, sin embargo, es un buen indicador del periodosueño-vigilia. Si observamos la *Figura 8*, en la S1 sí se presenta un ritmo marcado, a diferencia de la TP, pero con una elevada fragmentación diurna y en menor medida, nocturna, que mejora considerablemente en la S2 (*Figura 9*). Estos resultados se corroboran por los valores de los distintos parámetros (*Tabla 5*). Puede observarse como la variabilidad del ritmo disminuye en la S2 y aumentan la estabilidad (IE, y coeficiente de Rayleigh) y el CFI, haciéndose el ritmo más robusto. Todos estos cambios, a diferencia de la TP, si persisten en la S3, post-tratamiento, de acorde también a la bibliografía existente. Otro aspecto a destacar es la disminución de la actividad diurna en las S2 y S3, pero más de acuerdo con las oscilaciones de la TP, aparece así una mayor sincronía de los dos ritmos cosa que no ocurre en la S1 (*Figuras 8, 9 y 10*). Una mayor agitación diurna es uno de los signos que caracterizan la EA. Cabe destacar, muy relacionado con la agitación y fragmentación diurna, el resultado muy distorsionado de la acrofase en la S1, que a pesar de que en la S2 y la S3 se adelanta (cuando lo lógico es que la TLB, produjera un retraso), lo que es cierto es que los valores son más lógicos y más de acuerdo a lo esperado (valores cercanos al mediodía).

5.2 Calidad de sueño

La calidad de sueño se ha estudiado analizando una serie de parámetros como son la eficiencia de sueño, el tiempo de movilidad/inmovilidad, la latencia de sueño y los episodios de vigilia, y posteriormente complementando estos resultados con los obtenidos del test COS como instrumento más eficaz a la hora de detectar trastornos, frecuentes en la vejez y EA. En este caso, observando tanto la *Tabla 6* como la *Figura 11* se observa una tendencia progresiva a empeorar la eficiencia de sueño, mostrando diferencias significativas entre la semana previa y posterior. Estos resultados podrían deberse a que se basan en estimaciones a partir del registro de actividad nocturna que, en la S1 esta bastante alterada, sin embargo hubiera cabido esperar una mejora, dado que por ejemplo la latencia de sueño (*Figura 12*) disminuye significativamente, reduciendo el tiempo en que los sujetos llegan al reposo estimado como sueño. El cociente entre el tiempo de movilidad/inmovilidad disminuye y también el número de episodios de vigilia (*Figura 11 y 13*) también ante la TLB, aunque en los dos casos nuevamente se observa un efecto puntual que no perdura en la S3. Estos resultados

coinciden con las conclusiones del estudio de Lyketsos (1999) donde se expone que pacientes con ritmos de sueño-vigilia alterados pueden reducir sus comportamientos agitados gracias a la TLB aplicada durante la mañana. Estos cambios se reflejan también en los resultados de los test recogidos en la *Tabla 7*, donde se ven observa una tendencia significativa a reducir el insomnio. Los test comparan la semana previa con la semana posterior a la aplicación de luz por tanto, no casarian con los resultados de movilidad/inmovilidad y episodios de vigilia (*Tabla 6*) ya que entre estas semanas no muestran diferencias significativas. Esto se puede explicar puesto que los test fueron tomados justo al inicio de la semana posterior a la aplicación de la TLB, cuando los efectos de la luz aún estaban muy recientes. Por otra parte si se observan los resultados de hipersomnio no se muestran cambios significativos entre semanas, únicamente una ligera tendencia a aumentar posiblemente debido al efecto puntual de la luz tantas veces mencionado. Por lo que se muestra en la *Tabla 7* la tendencia general de los sujetos, aunque no significativa, es a la mejora en cuanto a la satisfacción de sueño.

5.3 Estado cognitivo y emocional

El ritmo de sueño-vigilia es un ritmo circadiano relevante en las alteraciones cognitivas y emocionales. Por este motivo, el hecho de estar aplicando la TLB con la finalidad de corregir los desajustes causados en los ritmos circadianos de estos sujetos, hacía pensar que podríamos observar mejoras en cuanto a su estado cognitivo y emocional (Carvalho-Bos et al., 2007). En la *Tabla 8*, a pesar de observarse diferencias tanto en el estado cognitivo como en el estado emocional, los niveles de significación varían entre uno y otro. La estadística presente en la *Tabla 8* permite destacar valores de significación menores en la valoración del estado cognitivo frente al estado emocional. Esto es indicativo de que la TLB afecta de manera más positiva sobre el estado cognitivo y de manera más puntual sobre el estado emocional como ha quedado reflejado en estudios anteriores (Fiol, 2013). También viene corroborado por estudios que demuestran que la mejora en la robustez del ritmo circadiano mejora determinados tipos de memoria y la velocidad de procesamiento mental, ya de por si afectada en gran medida en la EA (Oosterman et al., 2009). Las deficiencias en los recuerdos laborales, episódicos e inmediatos y en las funciones ejecutivas (Andrés & Van der Linden, 2000), y la disminución de las capacidades de atención (Rogers, 2002) son síntomas bien reconocidos de las primeras fases de la EA. El haber obtenido unas puntuaciones más elevadas en la memoria inmediata y diferida y en el aprendizaje de reconocimiento, después de la aplicación de TLB es un hecho muy significativo. Cabe destacar también la mejora en la atención dividida. De las dimensiones de la atención, la dividida es la más compleja (Sohlberg & Mateer, 1987). Por lo tanto, merece destacar que la TLB solo mejoró de manera significativa el nivel de atención más complejo, que muy probablemente es el que estuviera más deteriorado.

En cuanto al estado emocional, como ya hemos comentado, se observan mejoras significativas aunque no tan destacables como en el estado de salud de los ancianos. El estado anímico, valorado mediante el test de Yessavage, a pesar de no presentar diferencias significativas entre la semana previa y posterior a la aplicación de luz, muestra una tendencia a empeorar. Este patrón de tendencia al empeoramiento sin ser significativo se refleja también en algunos de los resultados de valoración del estado cognitivo. Como hemos comentado a lo largo de la discusión de los demás parámetros, es posible que el efecto puntual de la aplicación de luz se repita de nuevo a la hora de valorar el estado cognitivo y emocional de los ancianos con EA, de esta manera puede ser que algún efecto puntual haya quedado oculto al repetir las pruebas en S3.

5.4 Limitaciones

Durante el desarrollo del estudio se encontraron una serie de limitaciones que conviene tener en cuenta. El hecho de trabajar con personas siempre conlleva una serie de dificultades añadidas. Las dificultades se agraban si además son personas mayores y presentan algún tipo de enfermedad, como en este estudio donde se trabaja con ancianos con EA incipiente o demencia leve. Hay que tener en

cuenta que no solo se presentan dificultades por parte de los participantes sino también por parte del personal del centro que tiene que estar a cargo de los ancianos y llevar a cabo las indicaciones establecidas para el correcto desarrollo del estudio. En este caso, se han podido observar errores relacionados con las horas de colocación y retirada de los relojes por parte del personal pero también de los propios ancianos. Algún sujeto ha tenido que abandonar el estudio por no colocarse el reloj el mínimo de horas requeridas para el correcto tratado de datos. Otra dificultad que hay que mencionar a la hora de tratar con personas mayores y enfermas es su menor capacidad de comprensión, su mayor sensibilidad y el hecho de que se cansen con mayor rapidez que alguien más joven y sano. Por todo ello es difícil mantener un estudio de estas características durante un periodo largo. Por último hay que destacar la dificultad que ha supuesto encontrar un mínimo número de ancianos institucionalizados que cumplieran con todos los requisitos necesarios para participar en el estudio.

6. Conclusiones

- Ritmo circadiano:
 - TP: parece que la aplicación de la TLB supone mejoras significativas en los diferentes parámetros estudiados durante la semana de aplicación permitiendo un mejor ajuste del ritmo correspondiente al cronotipo matutino característico de los ancianos. Los efectos de la luz parecen tener un efecto puntual puesto que no perduran durante la semana posterior.
 - Actividad motora: la aplicación de luz supone un mejor ajuste del ritmo de actividad durante la semana de tratamiento que posteriormente se mantiene. El efecto de la TLB es más duradero sobre el ritmo de actividad motora que sobre el de TP.
- Calidad de sueño: los ancianos con EA mejoran, en general, su calidad de sueño durante la semana de aplicación de luz aunque estos efectos parecen no prolongarse en el tiempo.
- Estado cognitivo y emocional: la luz supone mejoras más significativas en dimensiones relacionadas con el estado cognitivo. A pesar de ello, es posible que algún efecto de la TLB haya quedado oculto puesto que los test se pasaron tanto la semana previa como la posterior, lo que no permitiría reflejar el efecto puntual.

Sería conveniente llevar a cabo estudios similares aumentando el tiempo de exposición a la luz con la finalidad de observar si aquellas mejoras que en este estudio se presentan de forma puntual se pudieran dar de manera prolongada y también para estudiar el tiempo de efectividad de estas mejoras de aquellos que si que han mostrado prevalencia. También es necesario realizar más estudios de este tipo con un mayor número de individuos para poder sacar conclusiones más fiables puesto que se trata de un estudio piloto.

7. Agradecimientos

Lo primero, me gustaría agradecerle a la Dra. María Cristina Nicolau Llobera todo el esfuerzo y comprensión puesto para poder sacar adelante este trabajo de final de grado. También me gustaría agradecer toda la ayuda recibida del Dr. José Ángel Rubiño Diaz (psicólogo) y del Dr. Mourad Akaarir ElGhourri para la realización de este estudio. Finalmente, destacar el apoyo incondicional de mi madre, hermanas y pareja para poder llegar a donde estoy.

8. Bibliografía

1. Ancoli-Israel, S., Cole, R., Alessi, C., Chambers, M., Moorcroft, W., & Pollak, C. P. (2003). The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *Sleep*, 26(3), 342-392.
2. Andrés, P., & Van der Linden, M. (2000). Age-related differences in supervisory attentional system functions. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 55(6), 373-380.
3. Balsalobre, A., Damiola, F., & Schibler, U. (1998). A serum shock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells. *Cell*, 93(6), 929-937.
4. Bobes, J., Calcedo-Barba, A., García, M., Francois, M., Rico-Villademoros, F., González, M. P., & Bousoño, M. (2000). Evaluación de las propiedades psicométricas de la versión española de cinco cuestionarios para la evaluación del trastorno de estrés postraumático. *Actas Esp Psiquiatr*, 28(4), 207-218.
5. Bonmatí Carrión, M. Á., & Argüelles, R. (2015). La luz en el sistema circadiano. *Eubacteria*, n° 33 (2015).
6. Campos, M., Marín-Morales, R., Madrid, J. A., Rol, M. A., Sosa, J., & Sosa, M. (2010). Circadianware. *Spain Patent*, 8, 183.
7. Cardinali, D. P., & Scacchi, P. A. (2010). Chronophysiology of melatonin: therapeutical implications. *The Open Neuroendocrinology Journal*, 3(1).
8. Carvalho-Bos, S. S., Riemersma-van der Lek, R. F., Waterhouse, J., Reilly, T., & Van Someren, E. J. (2007). Strong association of the rest-activity rhythm with well-being in demented elderly women. *The American journal of geriatric psychiatry*, 15(2), 92-100.
9. Cassone, V. M., Speh, J. C., Card, J. P., & Moore, R. Y. (1988). Comparative anatomy of the mammalian hypothalamic suprachiasmatic nucleus. *Journal of biological rhythms*, 3(1), 71-91.
10. Díez-Noguera, A., Madrid-Pérez, J. A., & Rol de Lama, M. A. (2006). Representación gráfica y análisis de datos en Cronobiología. *Cronobiología básica y clínica. Madrid: Editec@ red SL*, 102-107.
11. Dowling, G. A., Graf, C. L., Hubbard, E. M., & Luxenberg, J. S. (2007). Light treatment for neuropsychiatric behaviors in Alzheimer's disease. *Western journal of nursing research*, 29(8), 961-975.
12. Erren, T. C., Reiter, R. J., & Piekarski, C. (2003). Light, timing of biological rhythms, and chronodisruption in man. *Naturwissenschaften*, 90(11), 485-494.
13. Erren, T. C., & Reiter, R. J. (2009). Defining chronodisruption. *Journal of pineal research*, 46(3), 245-247.
14. Fiol, M. D. M. (2013). Estudi pilot sobre l'efectivitat de l'aplicació de llum brillant en ancians amb demència i deteriorament cognitiu (Treball de Final de Màster). Universitat de les Illes Balears, España.
15. Garaulet, M., Ordovas, J. M., & Madrid, J. A. (2010). The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *International journal of Obesity*, 34(12), 1667.
16. Giménez, M., Beersma, D., Daan, S., Pol, B., Kanis, M., van Norren, D., & Gordijn, M. (2016). Melatonin and sleep-wake rhythms before and after ocular lens replacement in elderly humans. *Biology*, 5(1), 12.
17. Golden, C. J., Freshwater, S.M. (1978). STROOP. Color and Word Test. Catalog N0.30150M
18. Haffen, E. (2009). Measuring circadian rhythm. *L'Encephale*, 35, 63-67.
19. Hanford, N., & Figueiro, M. (2013). Light therapy and Alzheimer's disease and related dementia: past, present, and future. *Journal of Alzheimer's Disease*, 33(4), 913-922.
20. Hickman, S. E., Barrick, A. L., Williams, C. S., Zimmerman, S., Connell, B. R., Preisser, J. S., ... & Sloane, P. D. (2007). The effect of ambient bright light therapy on depressive symptoms in persons with dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55(11), 1817-1824.
21. Jessen, F., Amariglio, R. E., Van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., ... & Glodzik, L. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 10(6), 844-852.
22. Karasek, M. (2004). Melatonin, human aging, and age-related diseases. *Experimental gerontology*, 39(11-12), 1723-1729.
23. Lyketsos, C. G., Lindell Veiel, L., Baker, A., & Steele, C. (1999). A randomized, controlled trial of bright light

- therapy for agitated behaviors in dementia patients residing in long-term care. *International journal of geriatric psychiatry*, 14(7), 520-525.
24. Madrid, J.A., Rol, M.A. Ritmos, Relojes y relojeros. Una introducción a la Cronobiología. Revista Eubacteria. Especial de Cronobiología, 2015; Nº 33, 1-8.
 25. Martínez-Nicolas, A., Ortiz-Tudela, E., Madrid, J. A., & Rol, M. A. (2011). Crosstalk between environmental light and internal time in humans. *Chronobiology international*, 28(7), 617-629.
 26. Minors, D. S., Waterhouse, J. M., & Wirz-Justice, A. (1991). A human phase-response curve to light. *Neuroscience letters*, 133(1), 36-40.
 27. Mishima, K., Tozawa, T., Satoh, K., Matsumoto, Y., Hishikawa, Y., & Okawa, M. (1999). Melatonin secretion rhythm disorders in patients with senile dementia of Alzheimer's type with disturbed sleep-waking. *Biological psychiatry*, 45(4), 417-421.
 28. Mishima, K., Okawa, M., Shimizu, T., & Hishikawa, Y. (2001). Diminished melatonin secretion in the elderly caused by insufficient environmental illumination. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(1), 129-134.
 29. Ohashi, Y., Okamoto, N., Uchida, K., Iyo, M., Mori, N., & Morita, Y. (1999). Daily rhythm of serum melatonin levels and effect of light exposure in patients with dementia of the Alzheimer's type. *Biological psychiatry*, 45(12), 1646-1652.
 30. Ortiz-Tudela, E., Martínez-Nicolas, A., Campos, M., Rol, M. A., & Madrid, J. A. (2010). A new integrated variable based on thermometry, actimetry and body position (TAP) to evaluate circadian system status in humans. *PLoS computational biology*, 6(11), 1-11.
 31. Oosterman, J. M., Van Someren, E. J., Vogels, R. L., Van Harten, B., & Scherder, E. J. (2009). Fragmentation of the rest-activity rhythm correlates with age-related cognitive deficits. *Journal of sleep research*, 18(1), 129-135.
 32. Pandi-Perumal, S. R., Srinivasan, V., Maestroni, G. J. M., Cardinali, D. P., Poeggeler, B., & Hardeland, R. (2006). Melatonin: nature's most versatile biological signal?. *The FEBS journal*, 273(13), 2813-2838.
 33. Pandi-Perumal, S. R., Trakht, I., Srinivasan, V., Spence, D. W., Maestroni, G. J., Zisapel, N., & Cardinali, D. P. (2008). Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Progress in neurobiology*, 85(3), 335-353.
 34. Partington, J. E., & Leiter, R. G. (1949). Partington's Pathways Test. *Psychological Service Center Journal*, 1, 11-20.
 35. Pollak, C. P., & Perlick, D. (1991). Sleep problems and institutionalization of the elderly. *Topics in geriatrics*, 4(4), 204-210.
 36. Pollak, C. P., Tryon, W. W., Nagaraja, H., & Dzwonczyk, R. (2001). How accurately does wrist actigraphy identify the states of sleep and wakefulness?. *Sleep*, 24(8), 957-965.
 37. Poza, J. J., Pujol, M., Ortega-Albás, J. J., & Romero, O. (2018). Melatonin in sleep disorders. *Neurologia (Barcelona, Spain)*.
 38. Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American journal of psychiatry*, 139(9), 1136-1139.
 39. Reynolds, C. R. (2002). Comprehensive trail making test (CTMT). *Austin, TX: Pro-Ed*, 408.
 40. Riemersma-Van Der Lek, R. F., Swaab, D. F., Twisk, J., Hol, E. M., Hoogendijk, W. J., & Van Someren, E. J. (2008). Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *Jama*, 299(22), 2642-2655.
 41. Rogers, W. A. (2002). Atención y envejecimiento. *Envejecimiento cognitivo*, 59-76.
 42. Rubiño, J. A., Gamundí, A., Akaarir, M., Cañellas, F., Rial, R., Ballester, N., & Nicolau, M. C. (2017). Effects of differences in the availability of light upon the circadian rhythms of institutionalized elderly. *Chronobiology international*, 34(9), 1197-1210.
 43. Rubiño, J. A. (2018). Efectividad de la exposición a luz incidente en la atenuación de la cronodisrupción en el

envejecimiento (Trabajo de Final de Doctorado). Universitat de les Illes Balears, España.
<http://hdl.handle.net/10803/666509>

44. Satlin, A., Volicer, L., Stopa, E. G., & Harper, D. (1995). Circadian locomotor activity and core-body temperature rhythms in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 16(5), 765-771.
45. Sheikh, J. I., & Yesavage, J. A. (1986). Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontologist: The Journal of Aging and Mental Health*, 5(1-2), 165-173.
46. Shirani, A., & Louis, E. K. S. (2009). Illuminating rationale and uses for light therapy. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 5(02), 155-163.
47. Sohlberg, M. M., & Mateer, C. A. (1987). Effectiveness of an attention-training program. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 9(2), 117-130.
48. Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, 18(6), 643.
49. Swaab, D. F., Fliers, E., & Partiman, T. S. (1985). The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. *Brain research*, 342(1), 37-44.
50. Swaab, D. F., Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Kremer, H. P. H., Ravid, R., & Van de Nes, J. A. P. (1992). τ and ubiquitin in the human hypothalamus in aging and Alzheimer's disease. *Brain research*, 590(1-2), 239-249.
51. The EuroQol Group. (1990). EuroQol: a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*, 16, 199-208.
52. Volicer, L., Harper, D. G., Manning, B. C., Goldstein, R., & Satlin, A. (2001). Sundowning and circadian rhythms in Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 158(5), 704-711.
53. Van Someren, E. J. W. (2000). Circadian and sleep disturbances in the elderly. *Experimental gerontology*, 35(9-10), 1229-1237.
54. Van Someren, E. J. (2004). Sleep propensity is modulated by circadian and behavior-induced changes in cutaneous temperature. *Journal of Thermal Biology*, 29(7-8), 437-444.
55. Wechsler, D. (1945). A standardized memory scale for clinical use. *The Journal of Psychology*, 19(1), 87-95.
56. Wechsler, D., Coalson, D. L., & Raiford, S. E. (1997). *WAIS-III: Wechsler adult intelligence scale*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
57. Weldemichael, D. A., & Grossberg, G. T. (2010). Circadian rhythm disturbances in patients with Alzheimer's disease: a review. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2010.
58. Wesson, J., & Luchins, J. (1992). An empirical evaluation of the Global Deterioration Scale for staging Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry*, 149, 190-194.
59. Witting, W., Kwa, I. H., Eikelenboom, P., Mirmiran, M., & Swaab, D. F. (1990). Alterations in the circadian rest-activity rhythm in aging and Alzheimer's disease. *Biological psychiatry*, 27(6), 563-572.
60. Wu, Y. H., & Swaab, D. F. (2005). The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease. *Journal of pineal research*, 38(3), 145-152.
61. Wulff, K., Gatti, S., Wettstein, J. G., & Foster, R. G. (2010). Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(8), 589.
62. Yamazaki, S., Numano, R., Abe, M., Hida, A., Takahashi, R. I., Ueda, M., ... & Tei, H. (2000). Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science*, 288(5466), 682-685.