



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA

LA MUSICOTERAPIA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



Guillermo José Pozuelo Sánchez



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Trabajo Fin de Grado

Grado en Farmacia

Musicoterapia en la Enfermedad de Alzheimer

Autor: Guillermo José Pozuelo Sánchez

Tutor: Livia Carrascal Moreno



Facultad de Farmacia

Departamento de Fisiología

Tipo de proyecto: Revisión bibliográfica

Sevilla, 1 de febrero 2021

RESUMEN:

Desde que fue diagnosticada por primera vez en 1907, la Enfermedad de Alzheimer (EA) se ha convertido en la principal causa de muerte por demencia en la actualidad, siendo su principal síntoma la pérdida de memoria. Ante la falta de un tratamiento plenamente eficaz en la EA (donepezilo, galantamina, rivastigmina y memantina), la utilización de herramientas no farmacológicas es de suma importancia. El empleo de la música ha demostrado ser beneficioso a lo largo de toda la historia, sin embargo, no ha sido hasta las últimas décadas cuando se ha comenzado a estudiar con más detenimiento su mecanismo de acción sobre el organismo y el efecto fisiológico que produce. La musicoterapia es una medida no farmacológica, la cual utiliza la música con fines terapéuticos. Asimismo, el empleo del uso racional y dirigido de esta, y las investigaciones con neuroimágenes (musicoterapia neuronal), han facilitado detectar el importante impacto que tiene esta herramienta no farmacológica a nivel cerebral y su uso como terapia neurorrehabilitadora. Consecuentemente, se ha demostrado como el empleo de esta en pacientes con EA ha supuesto una mejora significativa de los síntomas asociados a esta enfermedad (alucinaciones, irritabilidad, agitación...), además de beneficiar la relación paciente-cuidador, siendo estos últimos los que principalmente cargan con la realidad de la enfermedad. Además, el empleo de la música en otras enfermedades como ictus, Parkinson, cáncer, autismo y esclerosis múltiple supone una relevante mejoría en los síntomas característicos de cada uno, siendo la depresión y la ansiedad producidas por estos los más alterados.

ABSTRACT:

Since it was first diagnosed in 1907, Alzheimer's Disease has become the main cause of death in patients with dementia. Its hallmark symptom is the loss of memory. As nowadays there is not a completely efficient treatment to this disease (donepezil, galantamine, rivastigmine y memantine), the use of non-pharmacological tools is important. Throughout history, the use of music has shown to be beneficial. However, its mechanism of action on the organism and its physiological effects had not been studied in detail until the last few decades. Music therapy is a non-pharmacological mean that uses music to therapeutic ends. Also, the controlled and intentional use of music as well as the study of neuroimages (neurological music therapy) allowed detecting the significant impact of this tool on the brain and its use as a neurorehabilitation therapy. As a consequence, its use on patients with Alzheimer improved the symptoms related to this disease (hallucinations, irritability, agitation, etc.) and beneficiated the relationship between the patients and the care providers, as the latter are the ones who suffered the actual burden of this disease. Additionally, the use of music on other diseases such as ictus, Parkinson, cancer, autism and multiple sclerosis is proved to improve the characteristics symptoms of each one. Anxiety and depression were the symptoms music therapy affected on the most.

ÍNDICE:

1. Introducción	4
2. Objetivos	7
3. Materiales y métodos	7
4. Resultados y discusión	8
4.1. Efecto de la musicoterapia en pacientes con EA.....	14
4.2. Efecto de la musicoterapia en otras enfermedades.....	21
5. Conclusiones	25
6. Bibliografía	26

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) fue diagnosticada por primera vez en 1907 por Alois Alzheimer a la paciente Auguste Deter de 51 años, a la cual cuidaba en el asilo estatal de Frankfurt (Alemania). Entre los síntomas descritos destacan la dificultad para retener el nombre de los objetos, leer (deletreaba las palabras o las pronunciabas equívocamente), escribir (repetía u omitía sílabas) y hablar (usaba expresiones parafraseadas) (Bondi et al., 2017). En la actualidad, esta enfermedad es conocida como uno de los sinónimos fisiopatológicos más cercanos al olvido, siendo una de las principales causas de muertes en el mundo, la cuarta en países desarrollados y la primera de estas por demencia (Álvarez et al., 2008).

Existen dos tipos de EA: esporádico y familiar, los cuales tienen un fenotipo y manifestaciones clínicas prácticamente indistinguibles. Cabe resaltar que la mayor incidencia de la EA es de forma esporádica, senil o tardía (90-95% de los casos), cuya característica principal es la aparición después de los 65 años, siendo el alelo de la proteína E4 (cromosoma 19) un factor predisponente para la EA de inicio tardío. Por el contrario, la minoría de los casos de esta enfermedad corresponde al Alzheimer familiar que se corresponde a la forma presenil o temprana, comenzando antes de los 65 años y constituyendo entre un 5 y 10% de los casos. Además, la EA familiar se asocia a mutaciones que llevan a la acumulación del péptido β -amiloide participe en la etiopatogenia de la enfermedad. Entre los factores de riesgos de la forma familiar destacan: el gen de la proteína precursora de amiloide (PPA), gen de la presenilina 1 (PS1) y gen de la presenilina 2 (PS2), situados en el cromosoma 21, 14 y 1, respectivamente (Selkoe, 2001).

La EA presenta una serie de características neuropatológicas macroscópicas y microscópicas. La principal característica macroscópica es la atrofia cortical (Rubín & Strayer, 2012) que es normalmente simétrica y se manifiesta mediante la disminución del espesor de las circunvalaciones, aumento en la profundidad de los surcos, dilatación del sistema ventricular y disminución del peso y volumen cerebral (Figura 1A-C) (Guimerà et al., 2002). Por otra parte, dentro de los caracteres microscópicos (Figura 1A, D-G) destacan: las placas seniles (difusas y clásicas), los ovillos neurofibrilares de Tau hiperfosforilados,

hilos del neurópilo, la pérdida neuronal y de sinapsis (degeneración neuronal), depósitos amiloideo en el cerebro, degeneración gránulo-vacuolar, presencia de cuerpos de hirano, gliolisis reactiva, aumento de las células de la microglía y alteraciones pseudoespongiformes (Deture & Dickson, 2019; Guimerà et al., 2002; Weller & Budson, 2018)

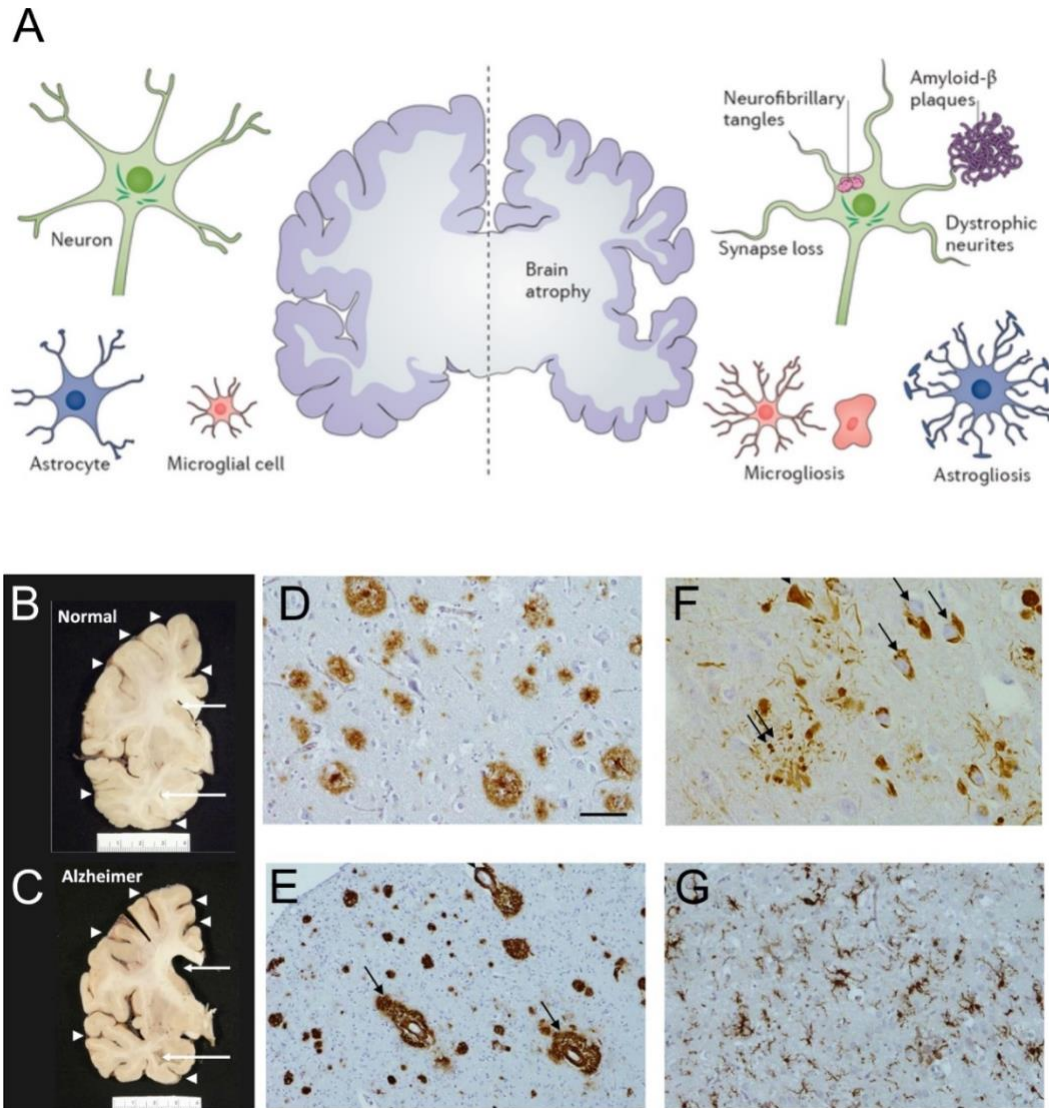


Figura 1. Características patológicas de la enfermedad de Alzheimer. A. Esquema representando los principales cambios macroscópicos y microscópicos de la EA. Nótese como a nivel macroscópico se observa una atrofia cerebral asociada a muerte neuronal. A nivel microscópico se observa depósito de placas extracelulares de β -amiloide y ovillos neurofibrilares intraneuronales, en asociación con neuritas distróficas y pérdida de sinapsis, así como microgliosis y astrogliosis (Congdon & Sigurdsson, 2018). B, C. Imagen de un cerebro sano (B) y uno con EA (C) mostrando un ensanchamiento de los surcos cerebrales, así como de los ventrículos y un estrechamiento de las circunvoluciones. D-G. Inmunohistoquímicas mostrando las placas Ab en la corteza frontal (D), la acumulación de Ab en los vasos sanguíneos (E) los ovillos neurofibrilares (flecha, F) y las placas neuríticas (doble flecha, F) y la microglia reactiva en un cerebro con EA. Modificado de (Lane et al., 2018).

Los factores de riesgos de la EA podemos clasificarlos en factores genéticos (causantes del 70% de la EA) y adquiridos (enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, dislipemia, estrés, sueño inadecuado y fumar) (Silva et al., 2019). Esta demencia se caracteriza por ser progresiva y lenta en el transcurso del tiempo, provocando de este modo un daño emocional a las familias de los pacientes y a los cuidadores de estos (Longo et al., 2012). La EA cursa de manera gradual y puede llegar a parecer inofensiva en sus comienzos, originando una esperanza de vida media entre 8 y 10 años una vez diagnosticada (Sadock & Sadock, 2009). Los síntomas más característicos son pérdida de memoria a corto plazo, negación de esta pérdida de memoria, dificultad con el lenguaje y cambios conductuales (Porth & Grossman, 2014).

El diagnóstico clínico de la EA se lleva a cabo por el reconocimiento de una pérdida neuronal y lesiones neuropatológicas por todas las zonas del cerebro, siendo de suma importancia la administración temprana de medicamentos neuroprotectores antes de que aparezcan los primeros síntomas (DeKosky & Marek, 2003). A lo referido sobre el diagnóstico clínico, cabe destacar la existencia de síntomas cognitivos y conductuales en común con otros tipos de demencias (pérdida de la capacidad del trabajo, apreciación de un deterioro cognitivo a través de un examen de estado mental o pruebas neuropsicológicas, etc...) y otros más específicos (inicio gradual, empeoramiento cognitivo, pérdida de la memoria instantánea) que indican que el paciente probablemente padezca EA. Además, es de suma importancia obtener datos complementarios al diagnóstico clínico para que este sea lo más asertivo posible, como, por ejemplo, saber si el paciente es portador de una mutación genética causante de la EA (McKhann et al., 2011). Existen casos de pacientes que presentan resiliencia, es decir, son asintomáticos, lo que supone que el diagnóstico clínico de la EA sea confirmado post-mortem (Hohman et al., 2016).

El tratamiento farmacológico aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) está basado principalmente en fármacos anticolinesterásicos (donepezilo, rivastigmina y galantamina), los cuales aumentan las concentraciones de acetilcolina que juega un papel fundamental en la sinapsis colinérgica (Hampel et al., 2018). Asimismo, en combinación con los anteriores (Longo et al., 2012) destaca el uso de la memantina, fármaco antagonista no competitivo de los receptores glutamérgicos NMDA (N-metil-d-aspartato) (Matsunaga et

al., 2015). Por último, cabe destacar que en la actualidad están en auge numerosas terapias no farmacológicas que ayudan al paciente significativamente en diversos aspectos de la enfermedad (Matilla-Mora et al., 2016). Una de estas terapias es la musicoterapia, centro de nuestro estudio.

2. OBJETIVOS

Este trabajo tiene como objetivo general realizar una revisión bibliográfica lo más actualizada posible sobre la utilidad de la musicoterapia como tratamiento coadyuvante al tratamiento farmacológico en la EA.

Para alcanzar este objetivo general nos marcamos los siguientes objetivos específicos:

- Describir brevemente la historia, tipos y fisiopatología de la enfermedad de la EA.
- Conocer la sintomatología y los tratamientos clásicos de la EA.
- Describir el concepto de musicoterapia.
- Conocer las técnicas musicales de neurorehabilitación.
- Investigar sobre la utilización de esta técnica en el tratamiento de la EA.
- Describir el efecto de esta técnica sobre la sintomatología de la EA y otras enfermedades.

3. METODOLOGÍA

El procedimiento que se ha seguido para realizar este trabajo consta de una recopilación bibliográfica y sistemática en diferentes bases de datos y diversos libros médicos, proporcionados por la biblioteca de la Universidad de Sevilla, con el fin de cumplir con los objetivos establecidos en el proyecto. Cabe destacar que Pubmed y Google Scholar son las dos bases de datos principales utilizadas, de las cuales se han extraído diferentes artículos, revistas y capítulos de libros, tanto en inglés como en español. Todos ellos han sido publicados en los últimos 20 años, utilizándose los más recientes para técnicas de diagnósticos, tratamientos convencionales y los de principios del año 2000 para definiciones y conceptos aceptados por la comunidad científica.

Los libros consultados fueron previamente reservados por la página virtual de la biblioteca CRAI Antonio Ulloa de la Universidad de Sevilla y posteriormente recogidos en la misma, cumpliendo el protocolo de medidas de seguridad establecido por la propia institución ante la pandemia mundial de la COVID-19, siendo renovados virtualmente hasta que fueran necesarios. Además, se estableció como criterio de exclusión todos aquellos que no tuvieran en su contenido información sobre neurología o neuropatología, dándose como criterio prioritario de inclusión aquellos que contenían información sobre la EA.

Las palabras claves utilizadas en las búsquedas fueron: Alzheimer (Alzheimer's disease), música (music), musicoterapia (music therapy), neurorehabilitación (neurorehabilitation), entrenamiento musical (musical training).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la actualidad, la EA se podría catalogar como irresolutiva respecto a su curación mediante tratamiento farmacológico, lo que conlleva a emplear diferentes terapias que complementen dicho tratamiento, con el fin de incrementar el bienestar en los pacientes. Las terapias no farmacológicas se clasifican bajo los criterios APA (1997) en las siguientes categorías: terapias de aproximación conductual, de enfoque cognitivo, de estimulación, con enfoque emocional y dirigidas a los cuidadores (de la Rubia et al., 2014).

Entre las terapias no farmacológicas se encuentra la musicoterapia, cuya definición más comúnmente asentada es la aportada por la National Association for Music Therapy (NAMT): “La musicoterapia es la utilización de la música para conseguir objetivos terapéuticos: la restauración, mantenimiento y mejora de la salud mental y física. Es la aplicación sistemática de la música, dirigida por un musicoterapeuta en un contexto terapéutico a fin de facilitar cambios en la conducta. Estos cambios ayudan a que el individuo en terapia se entienda mejor a sí mismo y a su propio mundo, llegando así a adaptarse mejor a la sociedad” (Martí Augé, 2000). Otra de las definiciones más aceptadas la aporta la World Federation of Music (WFMT): “La musicoterapia consiste en el uso de la música y/o de sus

elementos musicales (sonido, ritmo, melodía, armonía) por un musicoterapeuta, con un paciente o grupo, en el proceso diseñado para facilitar y promover la comunicación, el aprendizaje u otros objetivos terapéuticos relevantes, con el fin de lograr cambios y satisfacer necesidades físicas, emocionales, mentales, sociales y cognitivas” (Mateos-Hernández, 2011). Además, el concepto de musicoterapia engloba diferentes puntos de vista, pues indica la fusión de ciencia, arte y proceso interpersonal, siendo fundamental la adaptación de la definición por el propio musicoterapeuta (Bruscia K.,2007).

Muchos son los autores que descifran el significado de musicoterapia definiendo previamente la música. La raíz etimológica de la palabra música proviene del griego *musiké* (Rousseau J.J.,2007), y es definida como: “una de las Bellas Artes más difundidas y con mayor capacidad de comunicación; la forma más antigua de expresión, que surge con la misma palabra hablada y una forma de terapia para el compositor, para el intérprete y para el oyente”, sin olvidar su presencia durante toda la historia del ser humano hasta la actualidad como movimientos artístico, cultural, filosófico y social (Palacios, 2004). No obstante, no hay que olvidar la terapia, pues engloba a un cómputo de ciencias en su definición que aportan a la musicoterapia un significado completo (Figura 2) (Bruscia K.,2007).

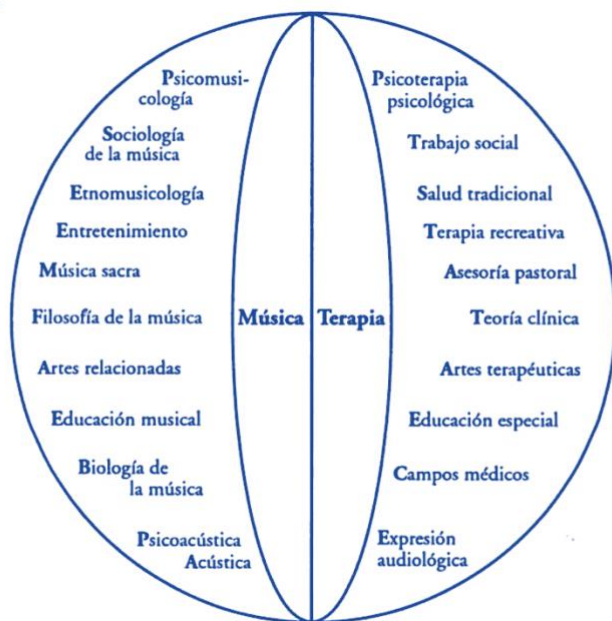


Figura 2. Musicoterapia. Definición de musicoterapia mediante los dos sustantivos que la forman: música y terapia. Al lado izquierdo de la imagen se observa todos los campos derivados de la música y al lado derecho todos los campos derivados de la terapia, formando un significado amplio y completo de la palabra en cuestión, musicoterapia (Bruscia K.,2007).

Con relación al concepto de la musicoterapia, es preciso señalar la diferencia que existe entre la musicoterapia tradicional y la neurológica, pues esta última se diferencia de la primera, en que realiza técnicas estandarizadas, con adaptación personalizada al paciente y está basada en evidencias clínicas que permiten dirigirse a un objetivo específico con fundamentos en modelos neurocientíficos, es decir, va un paso más allá (Thaut & Hoemberg, 2014). Dentro de la musicoterapia neurológica se encuentran diversos métodos y técnicas útiles para la neurorrehabilitación del paciente, que se clasifican en las siguientes categorías mostradas en la tabla 1.

<u>MÉTODOS Y TÉCNICAS</u>	<u>TIPOS Y BREVE DESCRIPCIÓN</u>
AAPT (Auditory Attention and Perception Training)	<p>Subtipos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MSOT (Musical Sensory Orientation Training) - MNT (Musical Neglect Training (MNT)) - APT (Auditory Perception Training) - MACT (Musical Attention Control Training) <p>Trabaja las diferentes modalidades de la atención (selectiva, sostenida, alternante y dividida) con diversas técnicas en cada subtipo.</p>
EFT (Executive Function Training)	<p>Subtipo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MEFT (Musical Executive Function Training) <p>Serie de ejercicios de composición e improvisación que tienen como objetivo estimular las funciones ejecutivas superiores, capacidad de organización, resolución de problemas, tomas de decisiones y razonamientos.</p> <p>Los pacientes tienen que planificar una interpretación musical en todos sus aspectos</p>
MPC (Music Psychotherapy and Conseling)	Técnica de terapia psicológica que utiliza la interpretación musical para favorecer la expresión emocional. Su uso principal es en pacientes psiquiátricos y en demencias.
MT (Memory Training)	<p>Subtipos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MMT (Musical Mnemonics Training (MMT)) - MEM (Musical Memory Training) - AMMT (Associative Mood and Memory Training) <p>Conjunto de técnicas empleadas para activar la memoria mediante distintas artes musicales, en especial el canto, el cual implica mayor diversidad de áreas cerebrales</p>

Tabla 1. Técnicas musicales para rehabilitación cognitiva. Tipos y subtipos de técnicas musicales para la rehabilitación cognitiva clasificadas atendiendo a las funciones que estimula. Realización propia basada en (Jauset Berrocal & Soria Urios, 2018).

Por último, antes de comenzar a desarrollar el efecto sintomático que ejerce la música en personas sanas, es necesario aclarar, brevemente, los diferentes conceptos que surgen respecto a la musicoterapia, en función del grado participativo del paciente en esta. (Tabla 2) (Rodríguez Castro, 2005):

MUSICOTERAPIA	DESCRIPCIÓN
PASIVA	El paciente no realiza ningún tipo de movimiento ni utilización de instrumentos, únicamente se limita a escuchar y dejarse llevar por la melodía musical.
ACTIVA	Este tipo de musicoterapia es la forma que requiere mayor grado de participación por parte del paciente (cantar, emitir sonidos, componer...)
MIXTA	Consiste en una mezcla de la pasiva y la activa.
RECEPTIVA	Esta tiene como resultado la escucha del paciente. En ella se utiliza (música vibro-acústica)
CREATIVA	Este tipo de musicoterapia permite al paciente realizar cualquier forma de composición musical.

Tabla 2. Conceptos asociados a la musicoterapia. Creación propia a partir de (Rodríguez Castro, 2005).

La influencia de la música en el cerebro no es una idea reciente, aunque a priori parezca, puesto que personajes como Pitágoras en el siglo VI. a.C intentaba relacionar las diferentes armonías con las funciones corporales y el estado de ánimo. Actualmente, son muchos, los artículos que demuestran la evidencia científica del entrenamiento musical, ya que durante la última década se ha llevado a cabo un gran progreso en diversos campos de la neurociencia, psicología y ciencias cognitivas que han permitido que se conozca mejor el funcionamiento del cerebro humano y el impacto positivo de la música sobre este, estimulando procesos encargados de la memoria, lenguaje, sincronización, entre otros. Las diferencias cerebrales entre músicos y no músicos, se debe a la neuroplasticidad cerebral, la cual proporciona la capacidad de modular las diferentes zonas del cerebro, en función de las activaciones neuronales que ejerzamos sobre este, como habilidades motoras y auditivas. El concepto de neuroplasticidad tampoco es reciente, pues fue definido por primera vez hace cien años, por parte de Ramón y Cajal y William James “Todo hombre puede, sí así lo desea, convertirse en escultor de su propio cerebro” (Demarin et al., 2016; François et al., 2015; Hyde et al., 2009).

Tocar un instrumento, supone una actividad multisensorial que hace desarrollar al músico numerosas habilidades que perdurarán para el resto de su vida, sobre todo, si este ejerció el entrenamiento musical desde temprana edad (Wan & Schlaug, 2010). Entre las alteraciones anatómicas cerebrales existentes en músicos, respecto a personas que no han realizado entrenamiento musical, (Schlaug, 2015) destaca las siguientes:

- Aumento de tamaño del cuerpo calloso anterior y diferencias en la circunvalación de Heschl (corteza primaria auditiva), área de Broca, circunvalación frontal inferior, cerebelo y áreas en el lóbulo parietal superior.
- Expansión de la representación funcional de mapas de dedos o manos, en estudios de magnetoencefalografía. Ejemplo: mayor representación somatosensorial de los dedos en músicos de cuerda.
- Diferencia en la actividad en diferentes regiones cerebrales al realizar tareas musicales que implican memoria de trabajo o producción musical, mediante resonancia magnética funcional (fMRI).
- Diferencia en la microestructura que forma la materia blanca (dirección y orientación de axones y grado de mielinización) midiendo las propiedades de difusión de las moléculas de agua mediante imagen por tensor de difusión (DTI).

Otros autores como Soria et al. añaden, entre las modificaciones anteriores, el aumento de simetría entre los dos hemisferios, así como el del tamaño del propio cerebro, desarrollados debido al control de la mano no dominante utilizada para tocar el instrumento, entre otros motivos (Soria Urios et al., 2011). Además, profundiza en: las propias diferencias existentes entre músicos profesionales y de nivel aficionado (Figura 3A), así como en la inexistencia congénita de estas manifestaciones (Figura 3B) y, finalmente, en las diferencias estructurales que aparecen en niños que realizan un entrenamiento musical de 15 meses frente a los que no (Figura 3C), existiendo una correlación positiva en todos los casos, a favor del entrenamiento musical. Por consiguiente, estos cambios estructurales implican una mejora de la coordinación motora de movimientos rápidos, control cognitivo y mecanismos de acoplamiento sensoriomotor, los cuales se deben a la hiperconectividad funcional entre regiones cerebrales específicas, que persisten, aun estando en estado de reposo, es decir, originando una huella silenciosa musical (Klein et al., 2016).

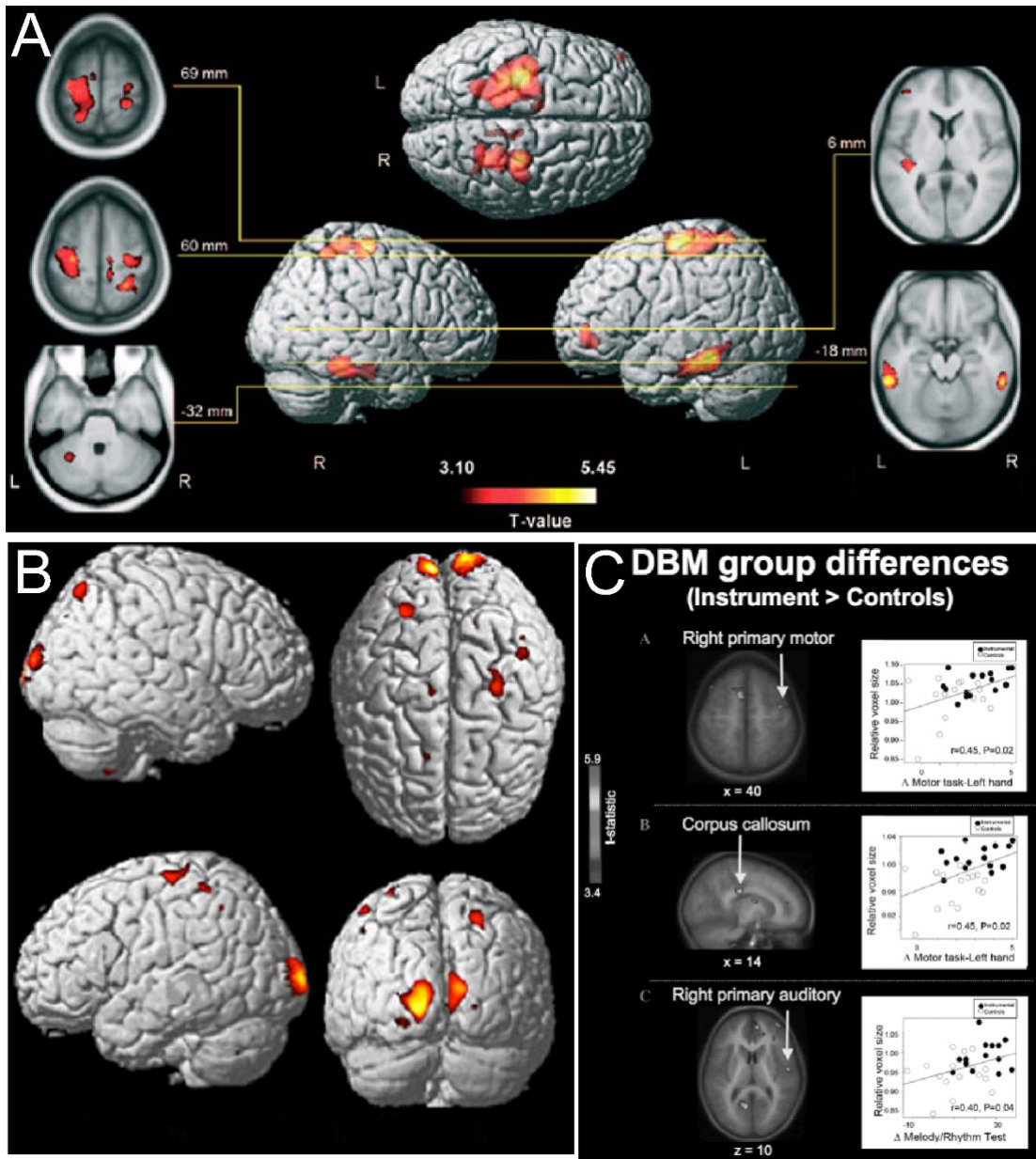


Figura 3. Alteraciones anatómicas en cerebros de diferentes grupos de estudios al emplear entrenamiento musical. A. Imagen de resonancia magnética representando la disimilitud existente entre el volumen de materia gris en áreas visuoespaciales, auditivas y motoras de músicos profesionales y aficionados, siendo mayor en los primeros. B. Neuroimagen demostrando el incremento de volumen en materia gris en la corteza sensoriomotora y lóbulo occipital bilateral, que muestran los niños que tocan instrumentos durante varios años respecto a los que no, y negando de esta forma la existencia innata de dichas alteraciones. C. Neuroimagen mostrando la diferencia en el área motora primaria derecha, cuerpo calloso y área auditiva primaria derecha, existente en niños que han realizado entrenamiento musical durante año y medio frente a los que no practicaron el entrenamiento. Adaptación a partir de (Soria Urios et al., 2011).

En definitiva, ser capaz de procesar la música implica el funcionamiento de numerosas áreas del cerebro (vía auditiva básica, red sintáctica musical, red atencional y de memoria de trabajo etc...) las cuales desempeñan una función esencial para poder llevar a cabo la práctica musical y que suponen, por lo tanto, la activación de numerosos mecanismos fisiológicos y por consiguiente, las funciones asociadas a estos, que justifican el empleo de la música como terapia neurorehabilitadora en numerosas enfermedades (Figura 4) (León Ruiz et al., 2019). Además, el aumento de interés por los efectos que presenta la música en pacientes de diversas patologías, el cual es apoyado por el incremento de evidencia neurocientífica que se está desarrollando, hacen que la musicoterapia y en concreto, la musicoterapia neurológica se instaure en numerosos hospitales y centros de cuidado, como herramienta no farmacológica para paliar los síntomas que estos pudieran presentar (Jurado-Noboa, 2018). A continuación, se expondrá diversas revisiones que avalan efectos positivos a la música en diferentes patologías, siendo principalmente estudiada la enfermedad del Alzheimer.

4.1. EFECTO DE LA MUSICOTERAPIA EN PACIENTES CON EA.

Son numerosas las evidencias que apuntan a un efecto beneficioso de la musicoterapia en pacientes con EA. Así, un estudio realizado en 44 pacientes que presentaba EA de leve a moderada y a los que se sometió a sesiones grupales de musicoterapia durante seis semanas, como se indica en la figura 5, se encontró que este tratamiento producía una mejora de la ansiedad en el grupo de EA leve y una mejora de las alucinaciones, delirios, agitación, irritabilidad y trastornos de lenguaje en el grupo de EA moderada. Además, en ambos grupos experimentales se observó el incremento de la memoria y orientación, así como una bajada en los niveles de depresión y ansiedad (Figura 6) (Gómez Gallego & Gómez García, 2017). Por otro lado, en otra cohorte de pacientes con demencia, a los que se aplicó musicoterapia durante dos semanas, se observó un alivio significativo en depresión y agitación, sin embargo, no se observó cambios en el grado de desorientación de estos (Ray & Mittelman, 2017). Además, en el estudio de Ho et al. en el que se tocaba música durante las comidas a 22 ancianos con demencia, durante dos semanas, también reveló una disminución considerable en niveles de agitación tras realizar la terapia musical durante los almuerzos (Ho et al., 2011).

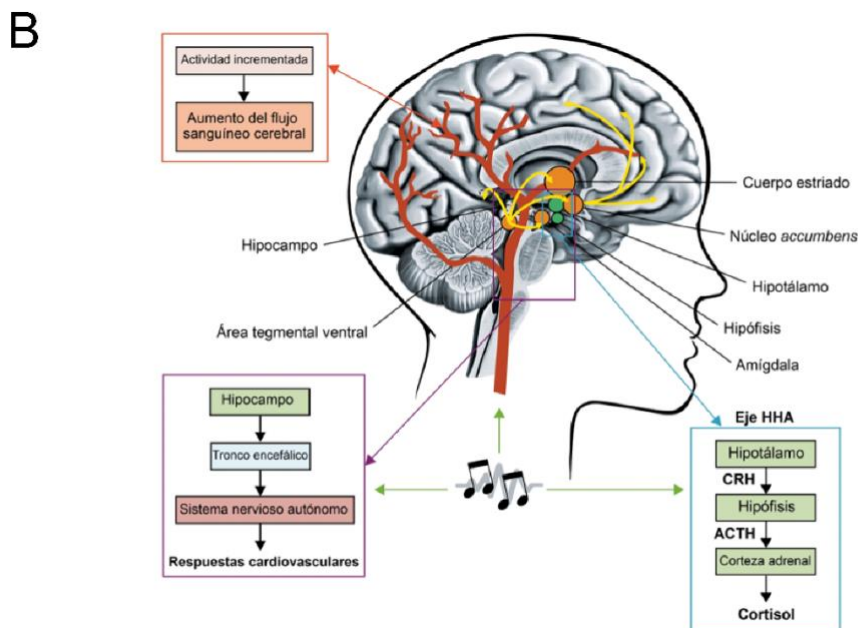
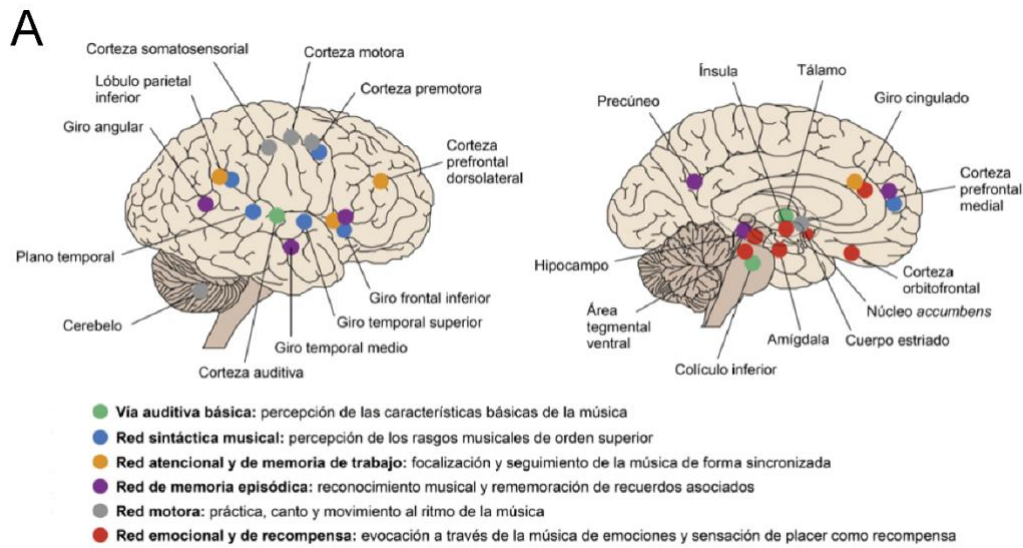


Figura 4. Principales zonas cerebrales participes en el procesamiento musical y mecanismos neurológicos asociados. **A.** Imagen mostrando las diferentes vías y redes principales que intervienen en el procesamiento de la música y la función que desempeñan, destacando de este modo la coactivación de redes neuronales. En la figura únicamente se muestra las regiones lateral y medial del hemisferio derecho del cerebro, sin embargo, la mayoría de los procesos que forman parte de la música son bilaterales, exceptuando: el procesamiento del tono y melodía. **B.** Posibles mecanismos fisiológicos que proporcionan a la musicoterapia una alternativa neurorehabilitadora, entre los que destacan: el aumento del flujo sanguíneo cerebral, respuestas cardiovasculares y la modulación de cortisol. ACTH: hormona adrenocorticotropa; CRH: hormona liberadora de corticotropina; HHA: hipotálamo-hipofisario-adrenal. Adaptada de (León Ruiz et al., 2019).

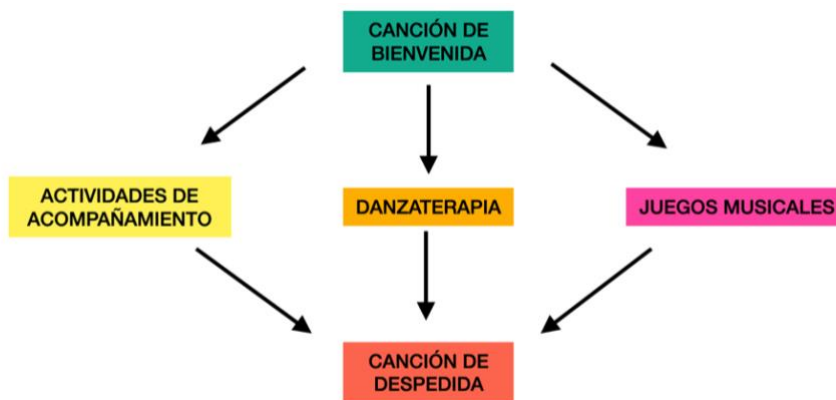


Figura 5. Descripción de las sesiones de musicoterapia. En esta figura podemos ver como se desarrollaban las 2 sesiones semanales de 45 minutos que se realizaban en el estudio. En primer lugar, había una canción de bienvenida, en la cual los pacientes debían presentarse y saludar. Tras esta, se impartían las diversas actividades musicales como: acompañamiento rítmico (con instrumentos o palmadas), danzaterapia con música de fondo, juegos de reconocimiento musical (bingo musical) y una vez a la semana, impartían una actividad de reconocimiento de canciones a través de dibujos. Por último, realizaban una canción de despedida. (Elaboración propia a partir de (Gómez Gallego & Gómez García, 2017)).

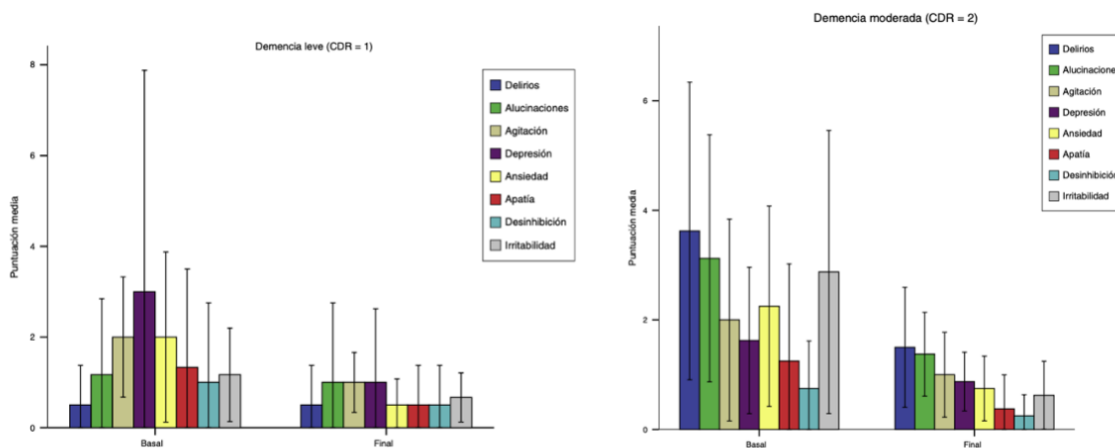


Figura 6. Resultados obtenidos mediante el inventario de síntomas neuropsiquiátricos (NPI). En esta figura se representan visualmente los cambios cognitivos que presentan los pacientes con demencia leve y moderada, tras recibir las dos sesiones semanales de 45 minutos (de la expuesta en la figura 5), observándose como disminuyen todos los valores, especialmente el síntoma de ansiedad (color amarillo). (Modificado de (Gómez Gallego & Gómez García, 2017)).

Otro trabajo realizado, evaluó los trastornos del lenguaje en 6 pacientes con EA, observando cómo tras ocho sesiones de actividades con música familiar y canto, se logró una mejora comunicativa del grupo de estudio, además de la capacidad de recordar canciones relacionadas con la identidad de cada participante (Dassa & Amir, 2014).

Asimismo, un estudio realizado en una cohorte de 40 pacientes con EA, divididos según la edad, sexo, nivel educativo, estadio de EA y estado cognitivo, constató una evolución positiva de la musicoterapia en diversos aspectos (agnosia, capacidad de introspección, representación corporal, memoria prospectiva, identidad personal, estado afectivo y juicio moral) tras una estimulación con música familiar. Por el contrario, el grupo expuesto a música no familiar evolucionó negativamente en todos los aspectos anteriores, a excepción del estado afectivo y representación corporal (Arroyo-Anlló et al., 2013).

Además, la investigación llevada a cabo por Ozdemir y Akdemir, que realizó 4 sesiones de actividades de estimulación multisensorial (musicoterapia, intervenciones de orientación e imágenes) durante 3 semanas, obtuvo como resultados valores de puntuación más altos del MMSE (Mini Mental de Folstein, prueba utilizada para medir el nivel cognitivo), así como, valores menores en la Escala de depresión geriátrica y ansiedad de Beck (Ozdemir & Akdemir, 2009). Al mismo tiempo, una cohorte de 59 pacientes con EA, de los cuales 30 recibieron sesiones de musicoterapia, aminoraron significativamente los síntomas psiquiátricos y trastornos conductuales, tras 16 semanas de terapia. Los métodos de evaluación empleados fueron: MMSE, inventario neuropsiquiátrico e índice de Barthel (Raglio et al., 2008).

Por otro lado, un estudio realizado en una cohorte de 48 pacientes, divididos en 2 grupos, uno que se trató con musicoterapia y otro al que se les impartió clases de cocina (2 horas por semana durante 4 semanas) demostraron, ambos dos, su eficacia respecto al estado de ánimo del paciente y estrés de los cuidadores. Sin embargo no demostraron efectos beneficiosos en el estado cognitivo de los participantes (Narme et al., 2014).

Por otro lado, el grupo de Svansdottir y Snaedal, utilizaron *Behavior Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale* (BEHAVE-AD) como procedimiento de evaluación a 38 pacientes con EA leve y moderada, los cuales fueron asignados de forma aleatoria al grupo

de estudio (expuestos a sesiones de musicoterapia durante 6 semanas). Este estudio corrobora la utilidad de la musicoterapia como método seguro para tratar la ansiedad y la agitación en pacientes con Alzheimer. Como contrapartida, la mayor parte de los efectos observados desaparecieron al cabo de las cuatro semanas de realizar las sesiones de musicoterapia (Svansdottir & Snaedal, 2006).

En lo relativo a la memoria episódica, se realizó una investigación en 29 pacientes, de los cuales 12 padecían EA (Grupo de estudio) y 17 eran sanos (Grupo control), ambos de la misma edad, y a los que se le pidió recordar letra de canciones relacionadas con actividades diarias, a la vez que estas eran acompañadas con una melodía cantada o recitada. Este experimento presentó como resultado que los pacientes recordaban mejor las letras de las canciones aprendida cantando que las recitadas (Simmons-Stern et al., 2012).

De manera similar, un ensayo clínico aleatorizado donde el grupo de estudio eran 10 pacientes con EA leve (tratados con musicoterapia) y el control 10 pacientes sanos (no tratados con musicoterapia), demostró el aumento de la memoria autobiográfica y la disminución de ansiedad del grupo control. Cabe destacar que la música aplicada a los pacientes durante las sesiones fue 'La primavera' de Las cuatro estaciones de Vivaldi (Irish et al., 2006).

De igual modo, un grupo de enfermos de EA leve participó en un estudio donde se les requería recordar 3 textos que fueron cantados (de manera individual) por la Oda a la alegría de Beethoven (melodía), hablados / grabados por Modern Times por Charlie Chaplin (secuencia de la película) o únicamente hablados y presentados todos de manera visual. Esta cohorte de paciente reflejó como resultados recordar con mayor facilidad los textos cantados que los hablados/grabados y hablados solos (Palisson et al., 2015).

El estudio materializado por García et al. analizó la estimulación de la memoria autobiográfica en 25 pacientes, a través de la reproducción de diferentes tipos de música (alegre, triste, ausente de sonido, el típico sonido de cafetería...). Tras finalizar la investigación y analizar los resultados, se obtuvo una mayor estimulación de la memoria autobiográfica mediante la música emocional, en concreto, la música triste, siendo el estado de ánimo asociado a ella, el principal motor que evoca a su memoria (García et al., 2012).

Reafirmando el efecto que produce la musicoterapia en pacientes con EA, se encuentra un ensayo clínico, donde se monitorizó los niveles de testosteronas y 17β -estradiol (hormonas implicadas en destruir y disminuir las neurofibrillas implicadas en esta enfermedad) a 6 mujeres con Alzheimer y cuya edad se encontraba entre 67 y 90 años, mientras realizaban sesiones de musicoterapia, durante un mes y medio. Los resultados obtenidos, reflejaron un aumento de estas dos hormonas, sugiriendo que la musicoterapia podría ser utilizada como un tratamiento alternativo al hormonal, además de su capacidad de frenar la progresión y ralentizar su manifestación (Figura 7) (Fukui et al., 2012)

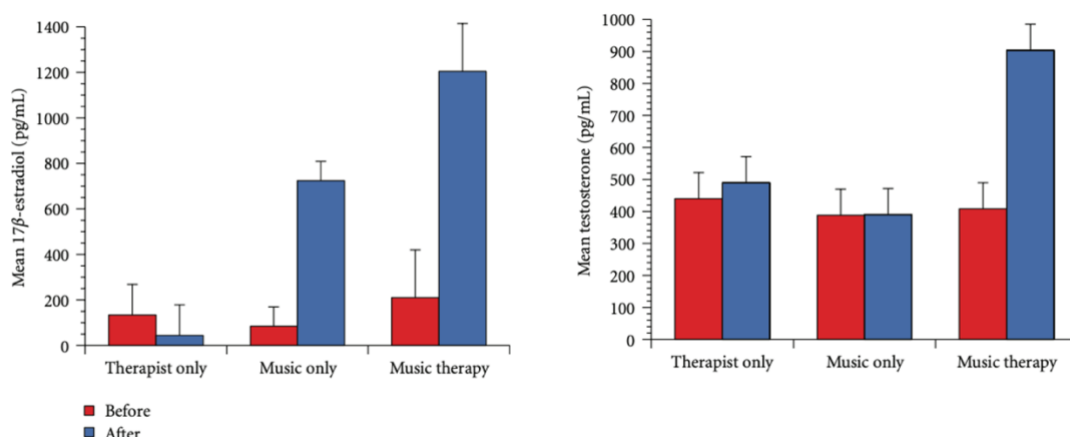


Figura 7. Cambios observados en las concentraciones plasmáticas de 17β -estradiol y testosterona.

En esta figura encontramos 3 divisiones dentro de las gráficas principales, en función de la condición experimental en la que se hayan analizado las concentraciones hormonales (trato con terapeuta, trato con música y trato conjunto, es decir, musicoterapia, respectivamente). En color rojo, se muestran los niveles anteriores al tipo de terapia y en color azul se muestran los niveles de las hormonas, una vez se han realizado las sesiones. Como se puede apreciar, la musicoterapia es la que mayor incremento supone. Las muestras recogidas, fueron un número de 36, siendo estas de saliva y permanecieron congeladas a -20°C hasta analizarse dos veces, mediante el kit EIA (Assay Designs, Inc.) (Modificado de (Fukui et al., 2012)).

Además, un estudio experimental utilizó como sujetos de estudio a 100 personas mayores que padecían demencia, siendo el grupo experimental 49 personas y 51, el control. Los primeros, recibieron 12 sesiones musicales de 30 minutos, dos veces por semanas, durante 6 semanas consecutivas. Por otro lado, el grupo control continuaba realizando tareas rutinarias normales. Tras contrastar los resultados, se concluyó que los pacientes expuestos a musicoterapia disminuyeron la conducta agitada, la conducta física y no física agresiva, así como la conducta verbal no agresiva. En contraposición a estos resultados, el comportamiento verbalmente agresivo solo se vio disminuido en la sexta sesión realizada,

siendo el resto de parámetros, permanentes en la sexta y duodécima sesión, y un mes después de la interrupción del experimento (Lin et al., 2011).

Además, en el ensayo realizado por Ridder et al. en el que trataron a 42 pacientes con demencia con musicoterapia, se obtienen resultados que abren la puerta a la farmacovigilancia, pues se observa cómo tras seis semanas de musicoterapia, los pacientes reducen la alteración de agitación y consecuentemente, no aumentan el tratamiento psicotrópico asociado al síntoma (Ridder et al., 2013).

Por último, (Innes et al., 2018) realizaron un estudio donde utilizó una combinación de las técnicas de musicoterapia y de meditación Kirtan Kriya descrita en figura 8 (Innes et al., 2018)). En este estudio, realizado en 60 adultos con deterioro cognitivo y de 12 semanas de duración, se estudió el efecto de estas técnicas sobre los niveles de la longitud y actividad de la telomerasa y niveles plasmáticos β -amiloideos (biomarcadores característicos del deterioro cognitivo y demencia). Los resultados obtenidos demostraron un incremento de la función cognitiva, sueño, estado de ánimo y calidad de vida tras la aplicación de estas dos terapias combinadas.



Figura 8. Método de meditación Kirtan Kriya (KK). Este tipo de meditación utiliza además de una respiración al ritmo normal, una postura cómoda y un enfoque de atención, un sonido muy específico denominado “Sonido KK” y una secuenciación de movimientos característicos con la mano, los cuales se aprecian en esta figura. Tomada de (Khalsa, 2015)

En conclusión, todos los artículos revisados hacen de la musicoterapia una herramienta fundamental, para combatir la EA y sus síntomas. Aunque en la actualidad, no se conoce con seguridad la duración de sus efectos, los cambios a corto plazo indican una mejora en la calidad de vida, relación paciente-cuidador y salud, que la convierten en una estrategia no

farmacológica esencial para frenar esta enfermedad, si bien, siempre como método coadyuvante al farmacológico.

Uno de los hechos más sorprendentes respecto al efecto de la musicoterapia se debe a que en un principio se creía que en la EA avanzado existía una pérdida de memoria prácticamente global, no obstante, estas y otras evidencias muestran una preservación de la memoria musical. Así, Jacobsen et al. estudiaron en pacientes con EA avanzado la afectación de las áreas cerebrales implicadas en la memoria musical en pacientes con EA, mediante el análisis de biomarcadores específicos de esta enfermedad (atrofia cortical, metabolismo de glucosa y deposición β -amiloidea). En este estudio, y como se indica en la figura 9 se observa cómo estas áreas se encuentran poco afectadas en esta enfermedad preservando por tanto su función. Este hecho, apoya aún más a la musicoterapia como tratamiento alternativo y coadyuvante en la EA.

4.2. EFECTO DE LA MUSICTERAPIA EN OTRAS ENFERMEDADES.

La musicoterapia neurológica se emplea en la rehabilitación cognitiva, del lenguaje y motora de numerosas patologías, debido a la capacidad que tiene la música de interactuar en ambos hemisferios del cerebro, su neuroplasticidad y la existencia de circuitos neuronales que comparte con las actividades cotidianas (Jurado-Noboa, 2018), entre otros motivos expuestos anteriormente. A continuación, se presentan diversos estudios sobre el efecto de la musicoterapia en otras patologías.

El primer grupo de estudios al que voy a hacer referencia en este apartado se refiere a aquellos en los que se estudió el efecto de la musicoterapia como tratamiento rehabilitador tras un ictus o accidente cerebrovascular. Así, en este sentido, uno de los pioneros fue el realizado por Purdie et al. a una cuarentena de pacientes que han sufrido un ictus, y en el que se demostró un aumento de las habilidades comunicativas, tras realizar 12 sesiones de 30-40 minutos de musicoterapia, en las que improvisaban canciones con instrumentos de percusión, voces etc... Sin embargo, no se observaron cambios en el comportamiento y estado psicológico de estos (Purdie et al., 1997). Otro estudio más reciente, indicó la mejora motora existente en los brazos de 25 pacientes con accidente cerebrovascular tras realizar sesiones de sonificación, tipo de musicoterapia innovadora en la cual se utiliza el sonido para

representar información a los pacientes, durante diez días. Además, presentaron un menor dolor articular y una mejor función de la mano (Scholz et al., 2016). Asimismo, la importancia de aplicar la musicoterapia como método de rehabilitación temprana en pacientes que han sufrido un ictus queda reflejada en el estudio realizado por Jun et al. (Jun et al., 2013). En él, pacientes que habían padecido este accidente cardiovascular en menos de dos semanas, fueron expuestos a una rutina de movimiento musical en sus sillas de ruedas, durante una hora, 3 veces a la semana (total 8 semanas). Los resultados obtenidos fueron una mejora en el estado de ánimo, además de un incremento en la flexión del hombro y la articulación del codo.

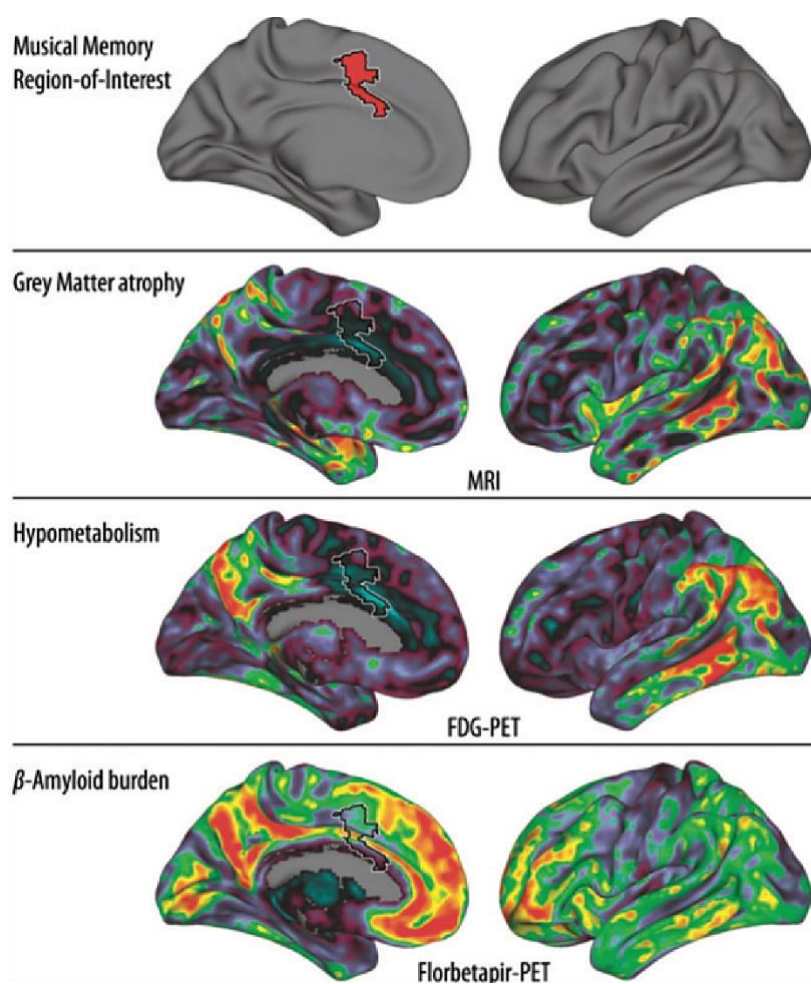


Figura 9. Biomarcadores característicos de la EA comparados cualitativamente en la región de la memoria musical. La región de interés se presenta en la primera fila de color rojo y se superpone en las demás formando un halo en ellas. Las siguientes filas muestran mapas de puntuación de los biomarcadores: atrofia de la sustancia gris (cortical), hipometabolismo de la glucosa y acumulación β -amiloidea, mostrándose únicamente el hemisferio izquierdo en imagen 3D. Modificada de (Jacobsen et al., 2015).

En segundo lugar, la musicoterapia también tiene un impacto importante en pacientes con Parkinson, pues estudios indican que el entrenamiento musical y del ritmo hacen mejorar los síntomas motores (velocidad y longitud de los pasos, coordinación de las extremidades, control postural y equilibrio), al mismo tiempo que la depresión y ansiedad característica producida por la enfermedad (Raglio, 2015). Entre los estudios que justifican estos cambios positivos, se encuentra el recientemente realizado por Calabrò et al. donde se demuestra la utilidad de la estimulación auditiva rítmica (RAS) durante el entrenamiento de la marcha (Calabrò et al., 2019). Esto se debe a que la RAS favorece la reincorporación de mecanismos internos de sincronización, que producen y controlan la ritmicidad motora, mejorando así la ejecución de la marcha en los 50 pacientes de Parkinson que participaron.

Por otro lado, una de las experiencias vitales más temidas y que provoca un gran estrés en las personas y sus familiares, es el diagnóstico de cáncer. Así pues, esta patología altera numerosos aspectos de los pacientes (bienestar social, físico y emocional), generando sentimientos de culpa, ira, tristeza, vergüenza y miedo. Con la intención de paliar estos daños colaterales, la musicoterapia ejerce un rol muy importante, pues es capaz de mejorar el estado de ánimo, disminuir el dolor, estrés, ansiedad y relajar a los pacientes oncológicos, además de ser un apoyo durante periodos de tratamiento, para ellos y sus familias (Stanczyk, 2011). Ejemplo de esto, fue un ensayo controlado aleatorio con 116 mujeres que padecían neoplasia maligna de mama o ginecológica, de las cuales 63 pertenecían al grupo control y 53 al grupo de estudio (sometidas a 509 sesiones de musicoterapia durante todo el estudio), con el fin de ver la evolución de la fatiga que estas presentaban durante la radioterapia (efecto secundario más frecuente). Tras las sesiones realizadas (de 30 a 40 minutos) y el análisis de resultados, se contempló como la musicoterapia tiene capacidad para disminuir la fatiga y depresión de las pacientes, asociada a las sesiones de radioterapia, por el contrario, también se recalca la necesidad de más estudios para concretar de manera adecuada los efectos de esta terapia sobre la fatiga (Alcântara-Silva et al., 2018).

El autismo es otra de las enfermedades donde se emplea la música como terapia neurorrehabilitadora, pues mejora las habilidades orales, su comunicación social y motricidad (Bharathi et al., 2019). Evidenciando esto, se encuentra un estudio realizado en una cohorte de 51 niños de 6 a 12 años con autismo, de los cuales 26 recibieron intervención

musical, de 8 a 12 semanas, mediante improvisación de canciones y ritmo (grupo de estudio) y 25 fueron el grupo control (sin intervención musical). Tras evaluar los diferentes parámetros (comunicación social y conectividad funcional en estado de reposo de las redes cerebrales fronto-temporales) se atribuyó a la musicoterapia la capacidad de mejorar ambos, en pacientes con autismo (Sharda et al., 2018).

Además, en pacientes con esclerosis múltiple también se ha demostrado la eficacia que ejerce la música como tratamiento no farmacológico, mejorando estado de ánimo, depresión, motivación, además de promover la recuperación funcional afectada por la enfermedad, en 30 pacientes sometidos a rehabilitación cognitiva y musicoterapia 3 veces por semana durante 8 de estas, y siendo evaluados antes e inmediatamente después de terminar cada entrenamiento (Impellizzeri et al., 2020).

Por último, estudios como el de Bieleninik et al., muestran los efectos beneficiosos en neonatos, a nivel de frecuencia respiratoria infantil y de la ansiedad materna (Bieleninik et al., 2016). Por último también se ha encontrado efectos beneficiosos de la musicoterapia en enfermos terminales (Warth et al., 2015). En este estudio se demostró, que en estos pacientes, la musicoterapia incrementó la relajación y el bienestar de estos mientras son sometidos a cuidados paliativos. Todos estos ejemplos, demuestran como la música cobra una gran importancia durante todas las etapas de la vida, y se convierte en una herramienta no farmacológica para mejorar, prevenir y retrasar el desarrollo de las diferentes patologías que puedan presentarse a lo largo de la misma.

5. CONCLUSIONES

- El que no exista un tratamiento curativo para la EA, así como su alta mortalidad, justifican la necesidad de emplear medidas no farmacológicas de apoyo.
- El entrenamiento musical tiene un gran impacto en la anatomía cerebral, produciendo efectos positivos en cerebros sanos que avalan la posibilidad de utilizarlo como terapia neurorrehabilitadora.
- La musicoterapia produce un efecto beneficioso en pacientes con EA, así como en sus cuidadores, mejorando la sintomatología de esta enfermedad, previniéndola y reduciendo su progresión, además de lograr una mayor calidad de vida de los enfermos y disminuir la carga de los cuidadores.
- Se necesitan más estudios para conocer la duración de los cambios positivos que producen la musicoterapia en los pacientes de Alzheimer.
- La terapia musical es una herramienta no farmacológica en auge, la cual se emplea en numerosas enfermedades, mejorando principalmente los síntomas de depresión y ansiedad producidos por estas.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Alcântara-Silva, T. R., de Freitas-Junior, R., Freitas, N. M. A., de Paula Junior, W., da Silva, D. J., Machado, G. D. P., Ribeiro, M. K. A., Carneiro, J. P., & Soares, L. R. (2018). Music Therapy Reduces Radiotherapy-Induced Fatigue in Patients With Breast or Gynecological Cancer: A Randomized Trial. *Integrative Cancer Therapies*. <https://doi.org/10.1177/1534735418757349>
- Álvarez, S. M., Pedroso, I., De La Fe, A., Padrón, S. A., Álvarez, S. M., & Álvarez, L. (2008). Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. In *Revista Mexicana de Neurociencia*. [https://doi.org/10.1016/s1636-5410\(02\)70234-1](https://doi.org/10.1016/s1636-5410(02)70234-1)
- Arroyo-Anlló, E. M., Díaz, J. P., & Gil, R. (2013). Familiar music as an enhancer of self-consciousness in patients with Alzheimer's disease. *BioMed Research International*. <https://doi.org/10.1155/2013/752965>
- Bharathi, G., Jayaramayya, K., Balasubramanian, V., & Vellingiri, B. (2019). The potential role of rhythmic entrainment and music therapy intervention for individuals with autism spectrum disorders. In *Journal of Exercise Rehabilitation*. <https://doi.org/10.12965/jer.1836578.289>
- Bieleninik, Ł., Ghetti, C., & Gold, C. (2016). Music therapy for preterm infants and their parents: A meta-analysis. *Pediatrics*. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0971>
- Bondi, M. W., Edmonds, E. C., & Salmon, D. P. (2017). Alzheimer's disease: Past, present, and future. In *Journal of the International Neuropsychological Society*. <https://doi.org/10.1017/S135561771700100X>
- Bruscia, K. (2007) *Musicoterapia. Métodos y prácticas*. México: Editorial Pax México
- Calabrò, R. S., Naro, A., Filoni, S., Pullia, M., Billeri, L., Tomasello, P., Portaro, S., Di Lorenzo, G., Tomaino, C., & Bramanti, P. (2019). Walking to your right music: A randomized controlled trial on the novel use of treadmill plus music in Parkinson's disease. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. <https://doi.org/10.1186/s12984-019-0533-9>

- Congdon, E. E., & Sigurdsson, E. M. (2018). Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. In *Nature Reviews Neurology*. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0013-z>
- Dassa, A., & Amir, D. (2014). The role of singing familiar songs in encouraging conversation among people with middle to late stage alzheimer's disease. *Journal of Music Therapy*. <https://doi.org/10.1093/jmt/thu007>
- de la Rubia, J. E., Sancho, P., & Cabañés, C. (2014). Impacto fisiológico de la musicoterapia en la depresión, ansiedad, y bienestar del paciente con demencia tipo Alzheimer. Valoración de la utilización de cuestionarios para cuantificarlo. *European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education*.
- DeKosky, S. T., & Marek, K. (2003). Erratum: Looking backward to move forward: Early detection of neurodegenerative disorders (Science (October 31) (830)). In *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.302.5652.1895>
- Demarin, V., Bedeković, M. R., Puretić, M. B., & Pašić, M. B. (2016). Arts, brain and cognition. In *Psychiatria Danubina*.
- Deture, M. A., & Dickson, D. W. (2019). The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. In *Molecular Neurodegeneration*. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0333-5>
- François, C., Grau-Sánchez, J., Duarte, E., & Rodriguez-Fornells, A. (2015). Musical training as an alternative and effective method for neuro-education and neuro-rehabilitation. In *Frontiers in Psychology*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00475>
- Fukui, H., Arai, A., & Toyoshima, K. (2012). Efficacy of music therapy in treatment for the patients with Alzheimer's disease. *International Journal of Alzheimer's Disease*. <https://doi.org/10.1155/2012/531646>
- García, J. J. M., Iodice, R., Carro, J., Sánchez, J., Palmero, F., & Mateos, A. M. (2012). Improvement of autobiographic memory recovery by means of sad music in Alzheimer's disease type dementia. *Aging Clinical and Experimental Research*. <https://doi.org/10.3275/7874>

- Gómez Gallego, M., & Gómez García, J. (2017). Music therapy and Alzheimer's disease: Cognitive, psychological, and behavioural effects. *Neurología (English Edition)*.
<https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2015.12.001>
- Guimerà, A., Gironès, X., & Cruz-Sánchez, F. (2002). Actualización sobre la patología de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Esp Patol*.
- Hampel, H., Mesulam, M. M., Cuello, A. C., Farlow, M. R., Giacobini, E., Grossberg, G. T., Khachaturian, A. S., Vergallo, A., Cavedo, E., Snyder, P. J., & Khachaturian, Z. S. (2018). The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. In *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awy132>
- Ho, S. Y., Lai, H. L., Jeng, S. Y., Tang, C. wei, Sung, H. C., & Chen, P. W. (2011). The Effects of Researcher-Composed Music at Mealtime on Agitation in Nursing Home Residents With Dementia. *Archives of Psychiatric Nursing*.
<https://doi.org/10.1016/j.apnu.2011.08.006>
- Hohman, T. J., McLaren, D. G., Mormino, E. C., Gifford, K. A., Libon, D. J., & Jefferson, A. L. (2016). Asymptomatic Alzheimer disease. *Neurology*.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003397>
- Hyde, K. L., Lerch, J., Norton, A., Forgeard, M., Winner, E., Evans, A. C., & Schlaug, G. (2009). Musical training shapes structural brain development. *Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5118-08.2009>
- Impellizzeri, F., Leonardi, S., Latella, D., Maggio, M. G., Foti Cuzzola, M., Russo, M., Sessa, E., Bramanti, P., De Luca, R., & Calabrò, R. S. (2020). An integrative cognitive rehabilitation using neurologic music therapy in multiple sclerosis: A pilot study. *Medicine (United States)*. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018866>
- Innes, K. E., Selfe, T. K., Brundage, K., Montgomery, C., Wen, S., Kandati, S., Bowles, H., Khalsa, D. S., & Huysmans, Z. (2018). Effects of Meditation and Music-Listening on Blood Biomarkers of Cellular Aging and Alzheimer's Disease in Adults with Subjective Cognitive Decline: An Exploratory Randomized Clinical Trial. *Journal of Alzheimer's Disease*. <https://doi.org/10.3233/JAD-180164>

- Irish, M., Cunningham, C. J., Walsh, J. B., Coakley, D., Lawlor, B. A., Robertson, I. H., & Coen, R. F. (2006). Investigating the enhancing effect of music on autobiographical memory in mild Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. <https://doi.org/10.1159/000093487>
- Jacobsen, J. H., Stelzer, J., Fritz, T. H., Chételat, G., La Joie, R., & Turner, R. (2015). Why musical memory can be preserved in advanced Alzheimer's disease. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awv135>
- Jauset Berrocal, J. A., & Soria Urios, G. (2018). Neurorehabilitación cognitiva: fundamentos y aplicaciones de la musicoterapia neurológica. *Revista de Neurología*. <https://doi.org/10.33588/rn.6708.2018021>
- Jun, E. M., Roh, Y. H., & Kim, M. J. (2013). The effect of music-movement therapy on physical and psychological states of stroke patients. *Journal of Clinical Nursing*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2012.04243.x>
- Jurado-Noboa, C. (2018). La Musicoterapia Neurológica como modelo de Neurorehabilitación. *Rev. Ecuat. Neurol.*
- Khalsa, D. S. (2015). Stress, meditation, and Alzheimer's disease prevention: Where the evidence stands. In *Journal of Alzheimer's Disease*. <https://doi.org/10.3233/JAD-142766>
- Klein, C., Liem, F., Hänggi, J., Elmer, S., & Jäncke, L. (2016). The "silent" imprint of musical training. *Human Brain Mapping*. <https://doi.org/10.1002/hbm.23045>
- Lane, C. A., Hardy, J., & Schott, J. M. (2018). Alzheimer's disease. In *European Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1111/ene.13439>
- León Ruiz, M., Pérez Nieves, M. T., & Arce Arce, S. (2019). Musicoterapia en neurorehabilitación: el regalo de Apolo. *Kranion*.
- Lin, Y., Chu, H., Yang, C. Y., Chen, C. H., Chen, S. G., Chang, H. J., Hsieh, C. J., & Chou, K. R. (2011). Effectiveness of group music intervention against agitated behavior in elderly persons with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. <https://doi.org/10.1002/gps.2580>

- Longo, D., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Jameson, L., & Loscalzo, J. (2012). Harrison: principios de medicina interna (18° ed). In *Harrison Principios de Medicina interna*.
- Martí Augé, P. (2000). Visión general y teoría de la musicoterapia. In *Fundamentos de musicoterapia*.
- Matilla-Mora, R., Martínez-Piédrola, R. M., & Fernández Huete, J. (2016). Eficacia de la terapia ocupacional y otras terapias no farmacológicas en el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer. In *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia*.
<https://doi.org/10.1016/j.regg.2015.10.006>
- Matsunaga, S., Kishi, T., & Iwata, N. (2015). Memantine monotherapy for Alzheimer's Disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123289>
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Narme, P., Clément, S., Ehrlé, N., Schiaratura, L., Vachez, S., Courtaigne, B., Munsch, F., & Samson, S. (2014). Efficacy of musical interventions in dementia: Evidence from a randomized controlled trial. *Journal of Alzheimer's Disease*.
<https://doi.org/10.3233/JAD-130893>
- Ozdemir, L., & Akdemir, N. (2009). Effects of multisensory stimulation on cognition, depression and anxiety levels of mildly-affected alzheimer's patients. *Journal of the Neurological Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.02.367>
- Palacios, J. (2004). El concepto de musicoterapia a través de la Historia. *Revista de La Lista Electrónica Europea de Música En La Educación*.

- Palisson, J., Roussel-Baclet, C., Maillet, D., Belin, C., Ankri, J., & Narme, P. (2015). Music enhances verbal episodic memory in Alzheimers disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. <https://doi.org/10.1080/13803395.2015.1026802>
- Porth, C., & Grossman, S. (2014). Porth. Fisiopatologia. In *Fisiopatología: alteraciones de la salud*.
- Purdie, H., Hamilton, S., & Baldwin, S. (1997). Music therapy: Facilitating behavioural and psychological change in people with stroke - A pilot study. *International Journal of Rehabilitation Research*. <https://doi.org/10.1097/00004356-199709000-00009>
- Raglio, A. (2015). Music therapy interventions in Parkinson's disease: The state-of-the-art. In *Frontiers in Neurology*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00185>
- Raglio, A., Bellelli, G., Traficante, D., Gianotti, M., Ubezio, M. C., Villani, D., & Trabucchi, M. (2008). Efficacy of music therapy in the treatment of behavioral and psychiatric symptoms of dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e3181630b6f>
- Ray, K. D., & Mittelman, M. S. (2017). Music therapy: A nonpharmacological approach to the care of agitation and depressive symptoms for nursing home residents with dementia. *Dementia*. <https://doi.org/10.1177/1471301215613779>
- Ridder, H. M. O., Stige, B., Qvale, L. G., & Gold, C. (2013). Individual music therapy for agitation in dementia: An exploratory randomized controlled trial. *Aging and Mental Health*. <https://doi.org/10.1080/13607863.2013.790926>
- Rodriguez Castro, M. (2005). El papel de la musicoterapia en los cuidados paliativos. *Alivio de Las Situaciones Dificiles y Del Sufrimiento de La Terminalidad*.
- Schlaug, G. (2015). Musicians and music making as a model for the study of brain plasticity. In *Progress in Brain Research*. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2014.11.020>
- Scholz, D. S., Rohde, S., Nikmaram, N., Brückner, H. P., Grobbach, M., Rollnik, J. D., & Altenmüller, E. O. (2016). Sonification of arm movements in stroke rehabilitation - a novel approach in neurologic music therapy. *Frontiers in Neurology*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00106>

- Selkoe, D. J. (2001). Alzheimer's disease: Genes, proteins, and therapy. In *Physiological Reviews*. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.2.741>
- Sharda, M., Tuerk, C., Chowdhury, R., Jamey, K., Foster, N., Custo-Blanch, M., Tan, M., Nadig, A., & Hyde, K. (2018). Music improves social communication and auditory-motor connectivity in children with autism. *Translational Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0287-3>
- Silva, M. V. F., Loures, C. D. M. G., Alves, L. C. V., De Souza, L. C., Borges, K. B. G., & Carvalho, M. D. G. (2019). Alzheimer's disease: Risk factors and potentially protective measures. *Journal of Biomedical Science*. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0524-y>
- Simmons-Stern, N. R., Deason, R. G., Brandler, B. J., Frustace, B. S., O'Connor, M. K., Ally, B. A., & Budson, A. E. (2012). Music-based memory enhancement in Alzheimer's Disease: Promise and limitations. *Neuropsychologia*. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.09.019>
- Soria Urios, G., Duque San Juan, P., & García Moreno, J. M. (2011). Música y cerebro (II): evidencias cerebrales del entrenamiento musical. *Revista de Neurología*. <https://doi.org/10.33588/rn.5312.2011475>
- Stanczyk, M. M. (2011). Music therapy in supportive cancer care. In *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2011.04.005>
- Svansdottir, H. B., & Snaedal, J. (2006). Music therapy in moderate and severe dementia of Alzheimer's type: A case-control study. *International Psychogeriatrics*. <https://doi.org/10.1017/S1041610206003206>
- Wan, C. Y., & Schlaug, G. (2010). Music making as a tool for promoting brain plasticity across the life span. In *Neuroscientist*. <https://doi.org/10.1177/1073858410377805>
- Warth, M., Keßler, J., Hillecke, T. K., & Bardenheuer, H. J. (2015). Music therapy in palliative care. *Deutsches Arzteblatt International*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0788>

Weller, J., & Budson, A. (2018). Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. In *F1000Research*. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14506.1>