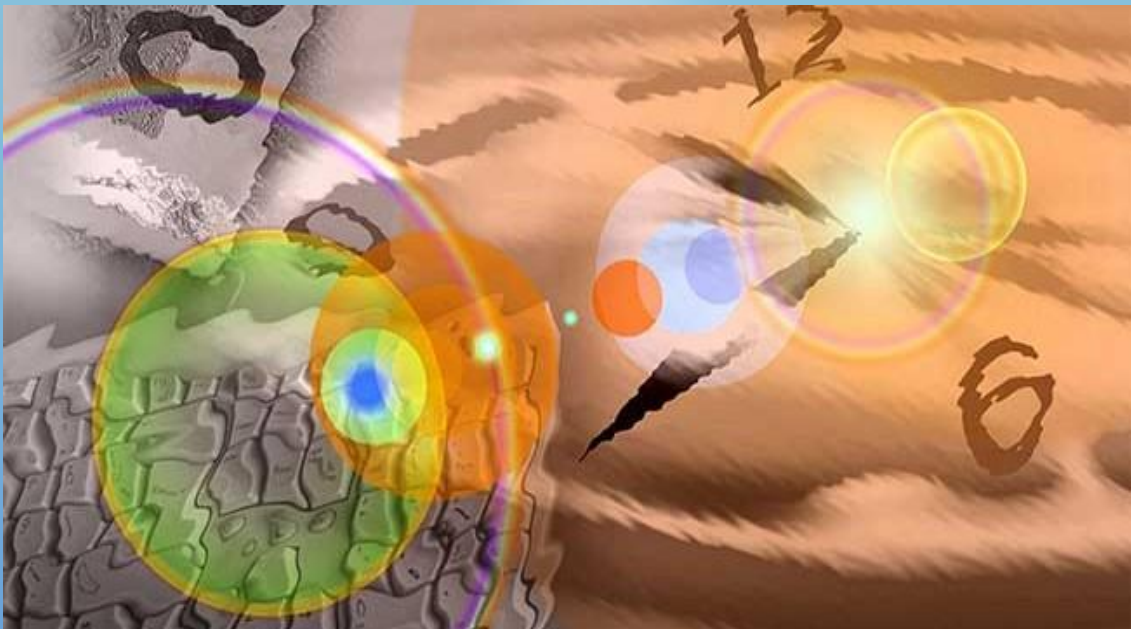


Doctorado en Neurociencias

**EFFECTIVIDAD DE LA EXPOSICIÓN A LA LUZ
INCIDENTE EN LA ATENUACIÓN DE LA
CRONODISRUPCIÓN EN EL ENVEJECIMIENTO**



Tesis Doctoral por:

José Ángel Rubiño Díaz

Tutora y Directora:

Dra. María Cristina Nicolau Llobera



**Universitat de les
Illes Balears**



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL
2018

**EFFECTIVIDAD DE LA EXPOSICIÓN A LA LUZ INCIDENTE EN
LA ATENUACIÓN DE LA CRONODISRUPCIÓN EN EL
ENVEJECIMIENTO**

José Ángel Rubiño Díaz



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL
2018

Programa de Doctorado en Neurociencias

**EFFECTIVIDAD DE LA EXPOSICIÓN A LA LUZ INCIDENTE EN
LA ATENUACIÓN DE LA CRONODISRUPCIÓN EN EL
ENVEJECIMIENTO**

José Ángel Rubiño Díaz

Directora y tutora: Dra. María Cristina Nicolau Llobera

Doctor por la Universitat de les Illes Balears

El presente trabajo de tesis doctoral se realizó en el Programa de Doctorado en Neurociencias de la Univesitat de les illes Balears y se presenta en formato de monografía. No obstante, en el apartado de resultados incluye 4 estudios, presentados en formato de publicación. Los dos primeros, son estudios pilotos y el tercero y cuarto, son los artículos publicados y traducidos al castellano. Los artículos originales se presentan en los ANEXOS:

Artículo 1 (estudio 3)

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. (fator de impacto de 2,643/ Thomson Reuters Web of Knowledge, Journal Citation Reports 2017). DOI: 10.1080 / 07420528.2017.1356840.

Artículo 2 (estudio 4)

Rubiño, J. A., Gamundí, A., Akaairi, A., Cañellas, F., Rial, R., & Nicolau, M.C. (2018). *Bright light therapy and circadian cycles in institutionalized elder. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* (factor de impacto de 2,886/ Thomson Reuters Web of Knowledge, Journal Citation Reports 2017). (In preparation).

CRITERIOS DE FORMATO DE LA TESIS DOCTORAL EN LA UNIVERSIDAD DE LES ILLES
BALEARS



**Universitat de les
Illes Balears**

Dra. María Cristina Nicolau Llobera, Doctora en Biología y profesora titular de la Universitat de les Illes Balears, como directora y tutora de la presente tesis doctoral

DECLARA:

Que la tesis doctoral que lleva por título, Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, presentada por José Ángel Rubiño Díaz para la obtención del título de doctor, ha sido dirigida bajo mi supervisión.

Y para que quede constancia de ello firmo este documento.

Firmado:

Dra. María Cristina Nicolau Llobera

Palma de Mallorca, a 26 de julio de 2018

AGRADECIMIENTOS

En realidad, el trabajo realizado durante todos estos años, el cual se inicia en 2008 con el máster en Neurociencias para después en 2012 continuar con el Programa de Doctorado, parte de una motivación y decisión muy importante para avanzar en mi carrera profesional.

Cabe destacar en todos estos años el apoyo y ánimo de los profesores, así como el de las personas que han estado cerca, pero sin duda el esfuerzo, la constancia y compromiso personal por desarrollar este proyecto en el área de las Neurociencias.

En este camino, ha habido dificultades en las diferentes etapas del proyecto, pero superables gracias al trabajo en equipo, teniendo en cuenta como motor de avance: la ilusión y motivación por el trabajo realizado en el ámbito del envejecimiento y la cronobiología, abarcando el envejecimiento normal y patológico. Llevado a cabo con las personas mayores de las distintas Instituciones donde tratan de convivir, adquiriendo nuevos hábitos, aprendiendo otros roles diferentes fuera del núcleo familiar y adoptando una actitud de compromiso en la participación para mejorar su propia calidad de vida y la de los demás.

Este proyecto es el resultado de mucho trabajo personal, trabajo en equipo, compromiso, esfuerzo y el afán de seguir avanzado en el ámbito de las neurociencias. Durante todos estos años han sido muchas reuniones con mi tutora de Tesis, la Dra. Cristina Nicolau, quien con su talante y tesón ha sabido orientar el proyecto de investigación de forma que los resultados del mismo han permitido que en las diferentes Instituciones donde se han llevado a cabo los estudios se está considerando la luz natural como un elemento más para la mejora del bienestar y la calidad de vida de los pacientes. Además, destacar y mostrar mi más sincera gratitud a los otros miembros del laboratorio de neurofisiología del sueño y de los ritmos biológicos por la enseñanza y las oportunidades brindadas en el ámbito de la cronobiología.

También, destacar y agradecer a las diferentes Instituciones y Organizaciones donde se han llevado a cabo multitud de conferencias, seminarios,

jornadas, talleres y congresos, donde se han expuesto progresivamente los resultados de esta amplia investigación con el fin de divulgar el conocimiento y los resultados obtenidos para concienciar, sensibilizar y transferir a los profesionales de las distintas Instituciones que trabajan en el ámbito de la geriatría y gerontología que la luz natural y en su defecto la luz artificial ha de considerarse como terapia no farmacológica (tratamiento complementario) para el ajuste, sincronización y consolidación de los ritmos circadianos de las personas mayores, repercutiendo en la mejora de las funciones orgánicas y psicológicas. En definitiva, una mejora de la seguridad, calidad de vida y bienestar de todos y todas.

A mi madre y a mi padre, por estar siempre ahí y sentir de alguna manera cómo me guían y acompañan en las situaciones apasionantes y momentos de superación. Aunque no están, de alguna forma están presentes.

A mi familia que aunque no está cerca, siempre han creído en mí, y por ello, han aportado en buena medida para conseguir mis propósitos.

A la constancia, esfuerzo, trabajo, motivación e ilusión propia por estar siempre, en todos los momentos de esta “montaña rusa”.

A los amigos/as que son de verdad, y que han creído y me han apoyado en este largo camino.

Al Grupo de Investigación del Laboratorio de Neurofisiología del Sueño y de los Ritmos Biológicos y muy especialmente a la Dra. Cristina Nicolau, tutora y directora de este proyecto de investigación, por su capacidad de transmitir, tesón, talante y haberme ayudado a descubrir este apasionante campo de la cronobiología y las neurociencias.

MUCHAS GRACIAS A TODOS Y A TODAS

D. José Ángel Rubiño Díaz
Universitat de les Illes Balears
Palma, julio de 2018

“Todo hombre puede ser, si se lo propone, escultor de su propio cerebro”

(Santiago Ramón y Cajal, 1852-1934)

“Life is like riding a bike: if you want to keep your balance you must keep moving
forward”

“I have no especial talent, I am only passionately curious”

(Albert Einstein, 1879-1955)

Tabla de contenido

RESUM	13
ABSTRACT	14
ABREVIATURAS Y SIGLAS	15
1. INTRODUCCIÓN TEÓRICA	20
1.1. Envejecimiento, Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y demencia.	21
1.2. Ritmos biológicos. Cronobiología.....	26
1.3. Ritmos circadianos. El Sistema Circadiano.....	28
1.4. La luz y el sistema circadiano.	32
1.5. Ritmos circadianos en el envejecimiento. Cronodisrupción.....	35
1.6. Deterioro Cognitivo y Demencia asociados a la Cronodisrupción.	40
1.7. Terapéutica basada en ritmos biológicos.	41
1.8. El estudio de las emociones a través de Sistema Internacional de Imágenes Afectivas (IAPS).	43
1.9. El estudio del Estado Cognitivo Global.	46
1.10. Estudio de la Memoria en el Envejecimiento y la Demencia.....	47
1.11. Estudio de la atención en el envejecimiento y la demencia.....	51
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	56
3. MÉTODO	58
3.1. Participantes.....	59
3.2. Instituciones.	60
3.3. Instrumentos.	60
3.4. Diseño.	72
3.5. Análisis de Datos.....	77
4. RESULTADOS de los estudios sobre la efectividad de las luz incidente en la atenuación de la cronodisrupción en el envejecimiento	79
4.1. ESTUDIO 1: Estudio piloto sobre la efectividad de la aplicación de luz brillante en la modulación emocional y mejora cognitiva en el envejecimiento	80
1. Introducción	80
2. Material y Métodos	84
3. Resultados	88
4. Discusión y Conclusiones.....	91
4.2. ESTUDIO 2: Estudio piloto sobre la efectividad de la terapia lumínica sobre la cronodisrupción a causa del envejecimiento	96
1. Introducción	96
2. Material y Métodos	100
3. Resultados	106
4. Discusión y Conclusiones.....	111
4.3. ESTUDIO 3: Diferencias de los efectos en la disponibilidad de luz sobre los ritmos circadianos en personas mayores institucionalizadas	118
1. Introducción	119
2. Material y métodos	120
3. Resultados	125
4. Discusión y Conclusiones.....	132

4.4. ESTUDIO 4. Terapia de Luz Brillante y Ciclos Circadianos en Personas Mayores	
Institucionalizadas	136
1. Introducción	137
2. Material y métodos	139
3. Resultados	144
4. Discusión y conclusiones	148
5.DISCUSIÓN GENERAL Y CONCLUSIONES	155
5.1. Discusión general.....	155
5.2. Limitaciones y dificultades.....	161
5.3. Perspectivas de futuro	163
5.4. Conclusiones	165
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	167
ANEXOS	198

RESUMEN

En las últimas décadas los países occidentales presentan una mayor esperanza de vida gracias a los avances biomédicos y la atención sociosanitaria, lo que aumenta la longevidad y mejora la calidad de vida. El envejecimiento, sin embargo, puede conllevar un declive de las funciones neurofisiológicas y alteraciones morfológicas, neuroquímicas y funcionales del sistema circadiano (SC), conduciendo a la cronodisrupción (CD), es decir, una alteración del ajuste, sincronización y consolidación de los ritmos circadianos. La luz y el contraste luz-oscuridad es uno de los principales zeitgebers en el ajuste de los ritmos circadianos. Es frecuente que las personas mayores institucionalizadas tengan una menor exposición a la luz natural y a menudo, a la artificial por la propia arquitectura de las Instituciones, lo cual, sumado a los problemas oculares y dificultad en la movilidad, sean los factores responsables de la CD.

El objetivo principal de esta tesis doctoral ha sido evaluar la efectividad de la exposición de la luz incidente natural y luz artificial brillante en la atenuación de la cronodisrupción en ancianos institucionalizados.

La tesis comprende cuatro estudios experimentales, dos estudios pilotos y dos estudios más amplios y completos para reforzar los datos aportados por los primeros.

El **estudio 1** evalúa el estado cognitivo global y estado emocional antes y después de la aplicación de la terapia de luz brillante (TLB), dando como resultado una mejora significativa en los dos parámetros. El **estudio 2** evalúa los cambios en los parámetros circadianos y niveles de melatonina a partir de los registros de actividad-reposo, y temperatura periférica (TP) tras aplicación de TLB. Los resultados muestran una mejora significativa en la mayoría de parámetros circadianos. El **estudio 3**, compara los parámetros circadianos y la calidad de sueño de una muestra de ancianos institucionalizados en residencias con arquitecturas diferentes y exposición a luz incidente natural distinta. Los resultados aportan una correlación positiva entre la incidencia de luz y el contraste luz-oscuridad, con una robustez del ritmo sueño-vigilia y una mejora en la calidad de sueño. Finalmente, en el **estudio 4**, demuestra la efectividad de la TLB sobre la mejora de las variables circadianas, cognitivas, funcional, clínicas y de salud de ancianos institucionalizados.

Los cuatro estudios han aportado información sobre la efectividad de la luz natural y TLB en aquellos parámetros y variables responsables del ajuste de los ritmos circadianos y por tanto en la atenuación de la CD. Los estudios se han llevado a cabo en condiciones naturales y con una metodología ambulatoria no invasiva.

A partir de los resultados del presente trabajo se puede concluir que una mayor exposición de luz natural o artificial en las primeras horas de la mañana y un respetado contraste luz-oscuridad durante el período día-noche, permite una mayor estabilidad y mejora en el ajuste, sincronización y consolidación del ritmo sueño-vigilia, las variables cognitivas, funcional, de salud, calidad de vida y una mejora en la calidad de sueño, por tanto, atenuación de la CD.

RESUM

En les últimes dècades els països occidentals presenten una major esperança de vida gràcies als avanços biomèdics i l'atenció socio sanitària, la qual cosa augmenta la longevitat i millora la qualitat de vida. L'envelliment, no obstant això, pot comportar un declivi de les funcions neurofisiològiques i alteracions morfològiques, neuroquímiques i funcionals del sistema circadiari (SC), conduint a la cronodisrupció (CD), és a dir, una alteració de l'ajust, sincronització i consolidació dels ritmes circadianis. La llum i el contrast llum-fosc és un dels principals zeitgebers en l'ajust dels ritmes circadianis. És freqüent que les persones majors institucionalitzades tinguin una menor exposició a la llum natural i a sovint a l'artificial, per la pròpia arquitectura de les institucions, la qual cosa, sumat als problemes oculars i moltes vegades, dificultat en la mobilitat, siguin els factors responsables de la CD.

L'objectiu principal d'aquesta tesi doctoral ha estat avaluar l'efectivitat de l'exposició de la llum incident natural i llum artificial brillant en l'atenuació de la cronodisrupció en ancians institucionalitzats.

La tesi comprèn quatre estudis experimentals, dos estudis pilots i dos estudis més amplis i complets per reforçar les dades aportades pels primers.

L'**estudi 1** avalua l'estat cognitiu global i estat emocional abans i després de l'aplicació de la teràpia de llum brillant (TLB), donant com resultat una millora significativa en els dos paràmetres. L'**estudi 2** avalua els canvis en els paràmetres circadianis i nivells de melatonina a partir dels registres d'activitat-reposo, i temperatura perifèrica (TP) després d'aplicació de TLB. Els resultats mostren una millora significativa en la majoria de paràmetres circadianis. L'**estudi 3**, compara els paràmetres circadianis i la qualitat de son d'una mostra d'ancians institucionalitzats en residències amb arquitectures diferents i exposició a llum incident natural diferent. Els resultats aporten una correlació positiva entre la incidència de llum i el contrast llum-fosc, amb una robustesa del ritme son-vigília i una millora en la qualitat de son. Finalment, en l'**estudi 4**, es demostrà l'efectivitat de la TLB sobre la millora de les variables circadianes, cognitives, funcionals, clíniques i de salut d'ancians institucionalitzats.

Els quatre estudis han aportat informació sobre l'efectivitat de la llum natural i TLB en aquells paràmetres i variables responsables de l'ajust dels ritmes circadianis i per tant en l'atenuació de la CD. Els estudis s'han dut a terme en condicions naturals i amb una metodologia ambulatoria no invasiva.

A partir dels resultats es pot concloure que una major exposició de llum natural o artificial en les primeres hores del matí i un respectat contrast llum-fosc durant el període dia-nit, permet una major estabilitat i millora en l'ajust, sincronització i consolidació del ritme son-vigília, les variables cognitives, funcional, de salut, qualitat de vida i una millora en la qualitat del son, per tant, atenuació de la CD.

ABSTRACT

In recent decades, Western countries have seen higher life expectancy thanks to biomedical advances and social and health care, which increase longevity and improves quality of life. Aging, however, can lead to a decline in neurophysiological functions and morphological, neurochemical and functional alterations of the circadian system (SC), leading to chronodisruption (CD), i.e. an alteration in the adjustment, synchronization and consolidation of circadian rhythms. Light and light-dark contrast is one of the main zeitgebers in the adjustment of circadian rhythms. It is common for institutionalised elderly people to have less exposure to natural and often artificial light due to the institutions' own architecture, which, together with eye problems and difficulty in mobility, are the factors responsible for CD.

The main objective of this doctoral thesis has been to evaluate the effectiveness of natural incident light and bright artificial light exposure in attenuating chronodisruption in institutionalized elderly people.

The thesis comprises four experimental studies, two pilot studies and two larger, more comprehensive studies to reinforce the data provided by the former.

Study 1 assesses the overall cognitive state and emotional state before and after the application of bright light therapy (TLB), resulting in a significant improvement in both parameters. **Study 2** evaluates changes in circadian parameters and melatonin levels from the records of resting activity and peripheral temperature (TP) after application of TLB. The results show a significant improvement in most circadian parameters. **Study 3** compares the circadian parameters and sleep quality of a sample of elderly people institutionalized in homes with different architectures and exposure to different natural incident light. The results provide a positive correlation between light incidence and light-dark contrast, with a robust sleep-wake rhythm and improved sleep quality. Finally, **study 4** demonstrated the effectiveness of TLB on improving circadian, cognitive, functional, clinica and health variables of institutionalized elderly people.

All four studies have provided information on the effectiveness of natural light and TLB in those parameters and variables responsible for the adjustment of circadian rhythms and therefore in the attenuation of CD. The studies were carried out under natural conditions and with a non-invasive outpatient methodology.

From the results of the present work it can be concluded that a greater exposure of natural or artificial light in the early morning hours and a respected light-dark contrast during the day-night period, allow for greater stability and improvement in the adjustment, synchronization and consolidation of sleep-wake rhythm; cognitive, functional, health and quality of life variables and an improvement in the quality of sleep, therefore, attenuation of CD.

ABREVIATURAS Y SIGLAS

AC	Arritmia Cardíaca
ACA	Accidente Cerebrovascular Agudo
AM	Antes de mediodía
AM	Actividad Motora
AMAE	Alteración de la Memoria Asociado a la Edad
aMT6s	6-Sulfatoximelatonina
ANOVA	Análisis de la Varianza
AR	Amplitud relativa
AT	Artrosis
BMAL1	Brain and Muscle ARNT-likeprotein1
BOE	Boletín Oficial del Estado
CD	Cronodisrupción
CEIC	Consellería de Salut i Consum, Illes Balears
CFI	Circadian Function Index
CI	Cardiopatía Isquémica
CIE	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
CK	Casein Kinasa
CLOCK	Circadian Locomotor Output Cyclekaput
CRY1	Cryptochrome 1
CRY2	Cryptochrome 2
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
COS	Cuestionario Oviedo de Sueño
DC	Dolor Crónico
DCL	Deterioro cognitivo leve

DCLa	Deterioro cognitivo leve amnésico
DCS	Declive Cognitivo Subjetivo
DE	Desviación estándar
DLP	Dislipemia
DMID	Diabetes Mellitus Insulinodepediente
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EA	Enfermedad de Alzheimer
EAL	Enfermedad de Alzheimer Leve
EEM	Error Estándar de la Media
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
F	Femenino
GCS	Ganglio Cervical Superior
GDS	Geriatric Depression Scale/ Global Deterioration Scale
IMAS	Instituto Mallorquín de Asuntos Sociales
IAPS	International Affective Picture System
IC	Ictus
IFC	Índice de función Circadiana
IML	Intermediolateral
IL	Intensidad Lumínica
ipRGCs	Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells
IS	Inter-Day Stability
IV	Intra-Day Variability
HI-OMT	Hidroxindol-O-metiltransferasa
HTA	Hipertensión arterial

HOBO	Pendant G Acceleration Data Logger UA-004-64, Massachusetts, USA
HT	Hipotiroidismo
LCR	Líquido cefalorraquídeo
Lx	Lux
M	Masculino
MESOR	Midline Estimating Statistic Of Rhythm
MMSE	Mini-Mental State Examination
MT	Melatonina
NA	Noradrenalina
nm	Nanómetro
NPI	Neuropsychiatric Inventory
NPV	Núcleo Paraventricular
NPV	Núcleo Parapulvinar
NSQ	Núcleo Supraquiasmático
OA	Osteoartrosis
OMS	Organización Mundial de la Salud
OP	Osteoporosis
P	Significación Estadística
PET	Tomografía por emisión de positrones
PM	Después de mediodía
R	Proporción de un vector/ Revisado
RC	Ritmo Circadiano
R1/R2	Residencia 1/ Residencia 2
REM	Rapid Eye Movement
SAD	Síndrome afectivo estacional

SC	Sistema Circadiano
SD	Standar Desviation
SAM	Self-Assessment Manikin
SEM	Standard Error Mean
SNC	Sistema Nervioso Central
τ	Reloj interno
T	Fase de los estímulos de encarrilamiento
T	T de Student
TAP	Temperature, Activity, Position
TC	Temperatura Corporal
TCC	Temperatura Corporal Central
TP	Temperatura periférica
TLB	Terapia de luz brillante
TMT	Trail making test
CTMT	Comprehensive trail making test
TAE	Trastorno afectivo estacional
TL	Terapia Lumínica
TMB	Tetrametilbencidina. Sustrato de membrana (HRP)
TP	Temperatura Periférica
TRH	Tracto Retino-Hipotalámico
TRLSF	Test de Recuerdo Libre y Selectivamente Facilitado
VD	Variables Dependientes
VI	Variable Independiente
VP	Vasopresina
WMS	Wechsler Memory Scale

1. INTRODUCCIÓN TEÓRICA.

1.1. Envejecimiento, Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y demencia.

Las lesiones degenerativas del Sistema Nervioso Central (SNC) son con frecuencia una causa importante de enfermedad y muerte en el mundo occidental. En España, el envejecimiento de la población y las consecuencias que ello conlleva, son evidentes. La mayor longevidad y el descenso de la natalidad son dos hechos innegables, que hacen que nuestra sociedad cada vez esté más envejecida. El aumento del envejecimiento de la población implica una importante presión sobre los sistemas de protección social y sanitaria, sobre todo si un porcentaje elevado de población mayor presenta algún tipo de dependencia. Aunque durante el último siglo, el avance en los tratamientos contra las enfermedades han ayudado a mejorar la calidad de vida y aumentar la longevidad significativamente, el declive cognitivo se ha convertido en una de las principales amenazas contra la salud en edad avanzada (Bishop *et al.*, 2010). Se trata de una de las principales manifestaciones de los cambios producidos en las funciones neuronales con la edad, aún en ausencia de enfermedades neurodegenerativas (Devasagayam *et al.*, 2004).

El límite entre el envejecimiento cerebral normal y el patológico es poco claro y, a menudo, motivo de discusión, pero, en general, se puede decir que existe un espectro de continuidad entre ambos, siendo las diferencias en muchos casos puramente cuantitativas (Whalley, 2002; Proaño, 2004). Las evaluaciones cognitivas en estudios epidemiológicos permiten separar a las personas de edad avanzada en tres grupos: sin demencia, portadores de demencia y no clasificables.

Las personas sin demencia son aquellas que sólo presentan los cambios normales relacionados con la edad y a medida que envejecen comienzan a procesar la información de forma más lenta y a tener un leve deterioro en la memoria. Estos cambios, llamados deterioro cognitivo relacionado con la edad, forman parte del envejecimiento normal y no se consideran signos de demencia.

Las personas con demencia presentan un deterioro de distintas áreas cognitivas que altera su funcionamiento diario. Generalmente se conoce como demencia a la pérdida adquirida y persistente de las funciones intelectuales, que afecta al menos a tres de las siguientes áreas: memoria, lenguaje y percepción viso-espacial, personalidad y conocimiento (cálculo, razonamiento, etc.). Es la causa más frecuente de deterioro mental en la vejez (Pinilla, 2003).

El grupo de ancianos no clasificables incluye los que presentan alteraciones en un área cognitiva específica (principalmente memoria), pero mantienen un buen funcionamiento en la vida diaria y un nivel intelectual general normal, son los que se denominan ancianos con deterioro cognitivo leve (DCL) (Petersen, 1999). El DCL

establece la declinación exclusiva de la memoria como una entidad patológica, en lugar de considerarla como una condición fisiológica normal de la senectud.

El envejecimiento conlleva cambios cerebrales, tanto estructurales como funcionales. Esto constituye un continuum (Figura 1) que generalmente implica un declive cognitivo y funcional, pasando de la alteración de la memoria asociado a la edad al DCL pudiendo desencadenar en la enfermedad de Alzheimer (EA). Por tanto, después de una fase de rendimiento cognitivo estable en presencia de una patología en aumento, se produce un deterioro cognitivo. Después de cruzar el umbral de un rendimiento ajustado por edad, sexo y educación por debajo del normal, se alcanza la etapa de DCL o EA prodrómica. Posteriormente, el deterioro cognitivo progresa hacia la etapa de la demencia. Se propone que el declive cognitivo subjetivo (DCS) se produce en la etapa tardía de la EA preclínica, que se caracteriza por el aumento de los esfuerzos cognitivos compensatorios y el deterioro cognitivo sutil. Por lo tanto, la DCS puede indicar la EA preclínica en la etapa avanzada antes de que se alcance el umbral de DCL / EA prodrómica. Hay pruebas de que la experiencia subjetiva de disminución se estabiliza a medida que la enfermedad avanza hacia la demencia. Sin embargo, esa etapa no es parte de la conceptualización de DCS en EA preclínica y no se aborda en la presente publicación.

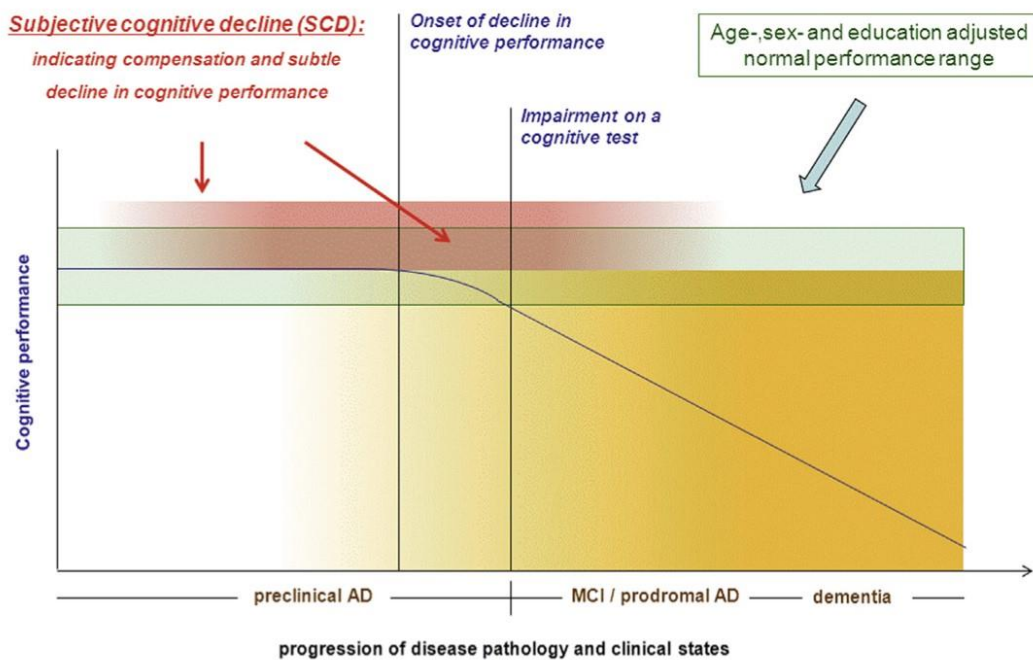


Figura 1. Se describe el curso del deterioro cognitivo en relación con la patología progresiva de la enfermedad en la enfermedad de Alzheimer (EA)(extraído de Jessen et al., 2014).

De hecho, numerosos estudios demuestran que la EA, puede iniciarse varios años previos al diagnóstico clínico de demencia. Esta fase preclínica es más larga cuanto

mayor sea la capacidad intelectual previa del paciente (Petersen et al. 2001; Rentz et al, 2001). El deterioro cognitivo inicial en pacientes mayores ha recibido distintas denominaciones, tales como: "olvidos senescentes benignos", "deterioro de la memoria asociado a la edad", "deterioro cognitivo asociado a la edad" y "deterioro cognitivo leve" (Kral, 1962; Crook et al., 1986; Lavy, 1994); siendo en la actualidad este último término el más ampliamente aceptado. El DCL establece la declinación exclusiva de la memoria como una entidad patológica, en vez de considerarla como una condición fisiológica normal de la senectud y se ha asociado además a alteraciones cuantitativas y cualitativas en estudios de neuroimágenes, así como a factores de riesgo biológicos y ambientales, que apoyan la hipótesis de que se trata de estadios iniciales de demencia en una gran proporción de casos (Petersen et al., 1999, 2009). Idea que se apoya, además, en estudios de anatomía patológica que muestran que un porcentaje importante de pacientes con deterioro cognitivo inicial tienen depósitos neurofibrilares, placas neuríticas y severa disminución neuronal a nivel de hipocampo compatibles con el diagnóstico patológico de EA (Morris et al., 1991; Gomez-Isla, 1996). El término DCL fue utilizado por primera vez por Reisberg y colegas de la Universidad de Nueva York (Reisberg et al., 1988). Definieron DCL en términos de la Escala Global de Deterioro (GDS). El GDS mide el declive cognitivo y funcional en una escala de 1 (cognitivamente normal) a 7 (demencia severa) con DCL definida con una puntuación de 3 (Reisberg et al., 1988). Aunque la mayoría de investigadores se han centrado en el DCL de tipo amnésico, el primer consenso internacional sobre DCL ha indicado que hay tres subtipos adicionales (Figura 2). La clasificación se basa en la presencia o ausencia de la participación del dominio de memoria, así como el número de dominios cognitivos involucrados.

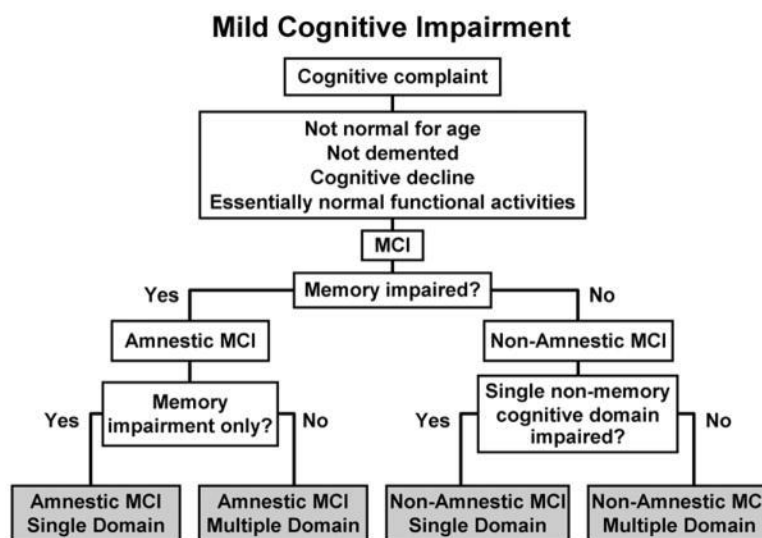


Figura 2. Algoritmo de diagnóstico que se puede llevar a cabo para llegar a un diagnóstico de un subtipo particular de DCL.

Uno de los focos de investigación del *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association* se centra en los criterios necesarios para definir los nuevos criterios de DCL (los dos primeros criterios ya no se limitan a la memoria, sino que se considera que las dificultades cognitivas pueden presentarse en otros aspectos de la esfera cognitiva) y la progresión de DCL a EA, criterios clínicos y con el uso de biomarcadores (Albert, 2011). Cuando el deterioro cognitivo es suficientemente importante, de tal manera que hay interferencia con la función diaria, el paciente es diagnosticado de EA. Es importante señalar que, como la EA es un trastorno insidioso, lento y progresivo, sin síntomas concretos que definan su aparición, es particularmente difícil para los clínicos identificar puntos de transición para pacientes individuales. Por lo tanto, el punto en el que un individuo pasa de la fase asintomática a la fase sintomática pre-demencia (Mckhann et al., 2011; Sperling et al., 2011), o de la fase sintomática pre-demencia a la demencia de inicio, es difícil de identificar. Una revisión reciente establece estrategias terapéuticas específicas para reconocer la progresión del DCL hacia la demencia (Ewers et al., 2012). Existen una serie de artículos de anatomía patológica que muestran que un porcentaje importante de ancianos con DCL tienen depósitos neurofibrilares, placas neuríticas y severa disminución neuronal a nivel del hipocampo compatibles con el diagnóstico patológico de enfermedad de Alzheimer (Morris et al., 1991; Gómez-Isla et al., 1996). Sin embargo, son necesarios más estudios para estandarizar el método.

La prevalencia del DCL en mayores de 70 años oscila entre el 14 y el 18% y las formas amnésicas (DCL-a) duplican las no amnésicas (DCL-na) (Petersen et al., 2009). Los datos existentes, con relación a la tasa de conversión a EA de los pacientes con DCL, son muy dispares de un trabajo a otro. Según estudios de Cardinali (2010) es en general del 12% por año, aunque la progresión varía según el subtipo de DCL (Palmer, 2008). Otros estudios establecen un porcentaje entre el 4 y el 25% (Bozoky et al., 2000; Zaudig, 2002). La probabilidad de conversión y la rapidez depende la capacidad de orientación, la praxia construccional, la facilidad para el recuerdo de las instrucciones en las pruebas cognitivas utilizadas y la capacidad para llevar a cabo diversas actividades de la vida diaria (Bidzan et al., 2007); y por otra parte, la edad del enfermo, grado de afectación funcional y que los biomarcadores de EA sean positivos (Dubois et al., 2007). Alteraciones en la tomografía por emisión de positrones (PET) preceden a la alteración estructural y serían el mejor factor predictivo de la conversión (Lippa & Chetelat, 2010), aunque la capacidad de predicción aumenta si se combinan estos factores con las susceptibilidades genéticas y los marcadores en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (Petersen et al., 2010). Se recomienda tener al menos dos de estos marcadores para establecer un diagnóstico de EA probable.

Conocida como “morosis” en griego, “oblivio” y “demencia” en latín, “dotage” en inglés medieval, “démence” en francés y “fatvity” en inglés del siglo XVIII, a lo largo de

la historia se ha empleado la palabra demencia, en referencia a la decrepitud mental de la vejez, para designar alteraciones mentales de diferentes tipos, como sería los trastornos psicóticos entre otras acepciones, la “falta de razón”, y a menudo se ha utilizado también como sinónimo de “loco” en el lenguaje coloquial (Barcia, 2001), hasta que un psiquiatra francés, Jean Étienne Esquirol, la describiera en 1914 como una afección crónica que involucra trastornos cognitivos, afectivos y conductuales, con afección de la memoria reciente, la atención, el razonamiento y capacidad de abstracción.

Hasta finales de los años cuarenta se plantea la demencia como una enfermedad, distinguiéndose primordialmente cuatro tipos: la Arteriosclerótica, la Parenquimatosa, la Presenil de Pick y la Parálisis Presenil Progresiva. Hasta finales de la década de los sesenta el estudio de las demencias se centra en las demencias vasculares, las parenquimatosas donde se reconoce la existencia del envejecimiento en muchos cuadros con lesiones tipo Alzheimer y finalmente la hidrocefalia normotensiva (Barcia, 2001).

A lo largo del tiempo, diferentes investigaciones han permitido llegar a la definición actual del término demencia que la Organización Mundial de la Salud (OMS) plantea como “(...) síndrome debido a una enfermedad del cerebro, generalmente de naturaleza crónica y progresiva, en la que hay déficits de múltiples funciones corticales superiores que repercuten en la actividad cotidiana del cerebro (...)” (Mercadal-Brotons & Martí, 2005).

Planteada la demencia como una consecuencia de las lesiones orgánicas del cerebro, se puede inferir la existencia de diferentes tipos de demencia de acuerdo con la región cerebral afectada. Siendo característica esencial común a cualquier tipo de este síndrome los déficits cognitivos múltiples, manifiestos en el deterioro de las funciones corticales superiores, y según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (Michael, 2001), al menos una de las siguientes manifestaciones: deterioro de la memoria, afasia, apraxia, agnosia y alteración de la función ejecutiva (Tabla 1).

Las causas de demencia son múltiples. A pesar de ello, el 50% del total de casos corresponde a la Enfermedad de Alzheimer y un 25% a demencias vasculares. El resto se divide entre una larga lista de enfermedades y procesos que cursan con deterioro intelectual y conductual. Algunas de ellas son causas tratables y al menos potencialmente reversibles, como las enfermedades metabólicas, carenciales e intoxicaciones, por ejemplo. Los trastornos más habituales son los endocrinológicos. Afecciones cardíacas, pulmonares, hematológicas, hepáticas y renales pueden ocasionar clínica de alteración mental. La encefalopatía hepática subaguda cursa con alteración de la conciencia, deterioro cognitivo y cambios de conducta. La

encefalopatía renal dentro del cuadro clínico de uremia presenta alteraciones de conciencia y sensoriales y más tarde cambios de personalidad, fatiga, apatía, falta de concentración, irritabilidad, pérdida de memoria y enlentecimiento intelectual (Junqué & Barroso, 2001).

Criterios según DSM-IV-R
A. Pruebas evidentes de deterioro de la memoria a corto y largo plazo.
B. Al menos uno de los siguientes síntomas: <ol style="list-style-type: none"> 1. Deterioro del pensamiento abstracto. 2. Deterioro de la capacidad de juicio. 3. Otros trastornos de las funciones corticales como afasia, apraxia, agnosia y dificultades constructivas. 4. Alteración de la personalidad.
C. La alteración en A y B interfiere de forma significativa en las actividades laborales o sociales habituales o en las relaciones con los demás.
D. No aparece exclusivamente durante el curso de un delirium.
E. Además 1 o 2: <ol style="list-style-type: none"> 1. Demostración de una causa (o factor) orgánica específica que se estima etiológicamente relacionada con la alteración. 2. En ausencia de tal evidencia, puede presuponerse un factor etiológico orgánico si la alteración no puede atribuirse a ningún tipo de trastorno mental no orgánico.

Tabla 1. Criterios según Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, DSM-IV-R de Demencia (2000).

1.2. Ritmos biológicos. Cronobiología.

Las funciones de los seres vivos no se expresan de manera constante. Cuando durante un período suficientemente prolongado se estudia un proceso orgánico en cualquier ser vivo se puede observar que se alternan períodos de máxima actividad con períodos de actividad escasa o nula. Cuando estas variaciones se presentan con cierta regularidad hablamos de ritmos biológicos (Gruart, 2002). La cronobiología (del griego kronos "tiempo", bios "vida" y logos "ciencia") es la disciplina científica que estudia los cambios rítmicos o ritmos biológicos de los organismos.

Un ritmo biológico es la recurrencia de un fenómeno biológico a intervalos regulares (Madrid, 2015). Todo ritmo biológico está definido por un conjunto de elementos o variables que pueden analizarse (Figura 3):

- Periodo, intervalo de tiempo entre dos eventos iguales, es decir, el tiempo que tarda en completar una oscilación.
- Frecuencia, es la inversa del período. Corresponde al número de ciclos por unidad de tiempo. En cronobiología la unidad de tiempo empleada suele ser el día, dando lugar a los ciclos conocidos como circadianos (entre > 20 y < 28 horas, como por ejemplo la temperatura, sueño-vigilia o melatonina, entre otros), los ultradianos presentan una frecuencia superior (< 20 horas, más de un ciclo por día) y los infradianos con una frecuencia menor (> 28 horas, como los ritmos circalunares = 28 días, circanuales = 365 días).
- MESOR (palabra compuesta de las iniciales Midline Estimating Statistic Of Rhythm), es el valor medio del ritmo ajustado a la senoide.
- Amplitud, es la diferencia entre el Mesor y el valor máximo alcanzado durante un periodo.
- Fase, es el valor de una variable en un momento dado; para caracterizar la fase se determina la Acrofase, momento en el que se presenta el valor máximo a lo largo de un período, permite identificar un avance o un retraso en la frecuencia del ciclo o ritmo.

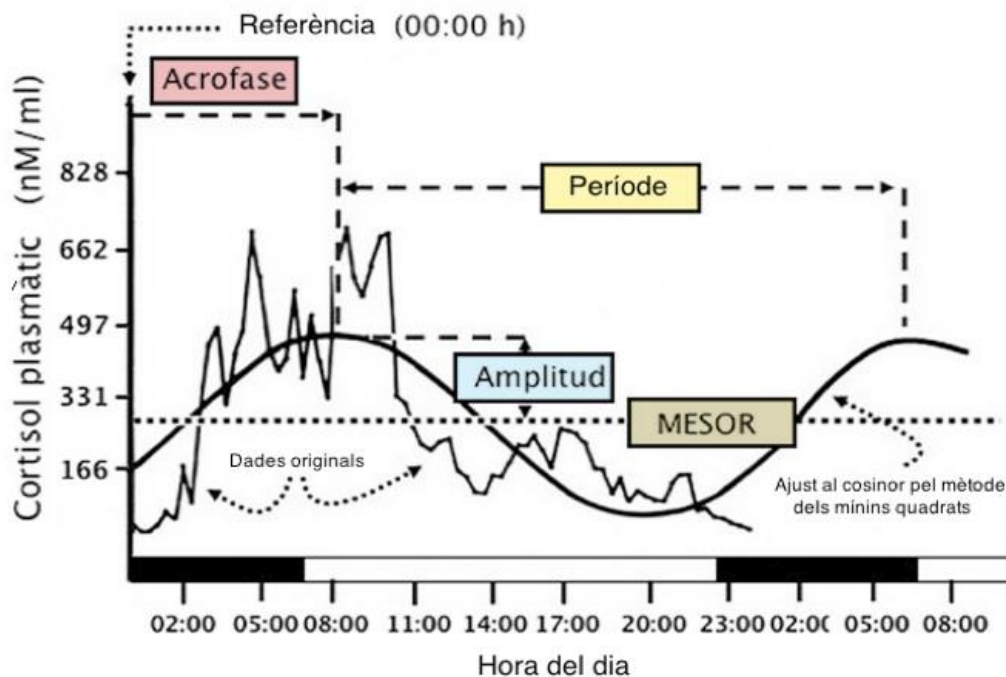


Figura 3. Diagrama donde se presenta el ritmo biológico de la concentración plasmática de cortisol indicando cómo se ajusta a una función cosinoidal. Sobre la función se indican los parámetros que definen los ritmos biológicos: periodo, mesor, amplitud y acrofase (modificado de Touitou y Haus, 1994).

Dada la importancia de que los organismos posean un buen funcionamiento y regulación de los ritmos circadianos, se han desarrollado técnicas que permiten evaluar los mismos objetivamente. El principal reto reside, en que se han de evaluar

múltiples variables sin interferir en las rutinas diarias de los sujetos. Para dar respuesta a esta premisa, se registran las salidas del reloj circadiano como: la temperatura periférica (TP), la actividad motora (AM), la intensidad lumínica (IL) recibida, la melatonina en orina y otros, ya que se pueden medir fácilmente y en periodos largos, actuando como buenos marcadores del estado del sistema circadiano (Hofstra & de Weerd, 2008a; Ortiz-Tudela, 2014). La monitorización del funcionamiento del sistema circadiano es clave para conocer la salud de un organismo.

1.3. Ritmos circadianos. El Sistema Circadiano.

Debido a su importancia para la supervivencia de las especies, la selección natural ha favorecido que todos los organismos, desde procariontes hasta la especie humana, posean relojes que generan oscilaciones con períodos de aproximadamente 24 horas (reloj circadiano). Aunque las bases moleculares del reloj circadiano de los vertebrados se basan en unos mecanismos básicos comunes, su organización anatómica y funcional difiere entre los distintos grupos de animales. El sistema circadiano de mamíferos es un complejo de estructuras neuronales que proporcionan esta ritmicidad. Su componente principal o reloj circadiano, son los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) del hipotálamo anterior, formado por dos pequeños núcleos compuestos por 10.000-15.000 neuronas (Swaab et al., 1985; Cassone et al., 1988; Slat et al., 2013). Estos actúan como marcapasos central, llamados así porque funcionan automáticamente con un período de algo más de 24 horas (24,2h) (Czeisler et al., 1999). Debido a los NSQ y a las señales circadianas que emite, se encarrilan las oscilaciones internas circadianas, entre las que destaca el ritmo de actividad-reposo, la temperatura corporal y la liberación de muchas hormonas (Ortiz-Tudela et al., 2012, Madrid, 2015). Sin embargo, para que este reloj natural mantenga este periodo es necesario que el organismo reciba las señales de los sincronizadores (*zeitgebers*) que lo mantengan. Los *zeitgebers* (en alemán "dador de tiempo") son los agentes externos o internos que son capaces de encarrilar un ritmo endógeno (Madrid & Rol de Lama., 2006). Su alteración o la debilidad de los mismos puede ocasionar desincronización.

Los ritmos circadianos, y en general los biológicos, no son generados por las señales cíclicas de nuestro entorno. De hecho, una característica importante es que los ritmos biológicos persisten cuando las condiciones ambientales se mantienen constantes. Esta es la demostración definitiva de la existencia de un reloj endógeno que genera los ritmos biológicos. Aunque el NSQ sea el marcapasos central, sería más correcto definirlo como un sincronizador principal, capaz de unificar las fases celulares del cuerpo (Yoo et al., 2004). Esto es así, porque las neuronas aisladas del NSQ son capaces de mostrar ritmos circadianos por su cuenta (Balsalobre et al., 1998; Brown & Azzi, 2013; Tosini & Menaker, 1996; Yamazaki et al., 2000), por tanto, se puede afirmar que las señales ambientales sólo ayudan a sincronizar los ritmos biológicos (Ortiz-

Tudela et al., 2014). El NSQ se sincroniza con la luz, una de los sincronizadores ambientales más importantes y potentes, y lo hace mediante fotorreceptores específicos de las células ganglionares de la retina, las cuales contienen la melanopsina, (ipRGCs, del inglés intrinsically photosensitive retinal ganglion cells) que a diferencia del resto de las células ganglionares, son intrínsecamente fotosensibles (Lucas et al., 1999; Güler et al., 2008). La melanopsina es un fotopigmento sensible a las longitudes de onda de alrededor de 480 nm (Berson, 2007; Hankins et al., 2008). La información lumínica viaja a través del tracto retinohipotalámico (TRH) hasta el NSQ (Berson et al., 2002; Hattar et al., 2002). El NSQ informa del ritmo al resto del cerebro y cuerpo a través de un conjunto de señales neurales, humorales y sistémicas (Brown & Azzi, 2013). Una de las principales es la melatonina.

La melatonina, es una neurohormona producida principalmente, pero no exclusivamente, en la glándula pineal (Ortiz- Tudela, 2015). Actualmente se conoce que su síntesis también se produce en órganos extraparietales no endocrinos, como el cerebelo, el tracto gastrointestinal, el sistema inmunitario y la retina (Guerrero et al., 2007). La síntesis de la melatonina está regulada por estimulación noradrenérgica y por una acción inhibitoria directa de la luz (Figura 4). Así, su síntesis presenta un marcado ritmo circadiano, con niveles altos de hormona durante la oscuridad y con niveles bajos durante el período lumínico. Al ritmo circadiano de la melatonina también se le conoce como la "oscuridad química" (Madrid & Rol de Lama, 2015).

La síntesis de melatonina en la glándula pineal se inicia con la ausencia de luz en el momento en que el NSQ recibe los impulsos nerviosos desde la retina (despolarización de las células ganglionares de la retina) a través del tracto retino-hipotalámico (TRH) y que deja de inhibir la acción estimuladora del núcleo paraventricular (NPV) sobre la columna intermediolateral (IML) de la médula y al ganglio cervical superior, donde las fibras sinápticas postganglionares liberan noradrenalina (NA) (Lobato, 2015). La liberación de la noradrenalina provoca una cascada enzimática en el pinealocito, a partir de la síntesis de su precursor L-triptófano que se transforma en serotonina y al final en N-acetil serotonina por el enzima clave del proceso, la N-acetiltransferasa (NAT) cuya síntesis es rítmica y controlada indirectamente por el NSQ (Pandi-Perumal et al., 2007). Finalmente el enzima hidroxindol-O-metiltransferasa (HI-OMT) transforma la N-acetil serotonina en melatonina (Figura 4). El control de NSQ en la síntesis de melatonina se lleva a cabo a través del núcleo paraventricular del hipotálamo que envía proyecciones a la columna intermedia de la médula espinal, al ganglio cervical superior y finalmente, alcanza la glándula pineal que produce melatonina (Figura 4) (Benarroch, 2008). Una vez sintetizada, es liberada al torrente sanguíneo a través de difusión simple, donde se dirigirá a las células y tejidos diana como el cerebro. La melatonina no se almacena, la mayor parte (85-90%) es metabolizada en el hígado (Lobato, 2015). El metabolito 6-sultatoximelatonina

presente en la orina es representativo de la producción diaria de la hormona (Guerrero et al., 2007; Pandi-Perumal et al., 2008; Cardinali & Sánchez-Barceló, 1994) y, además, es la muestra más fácil de recoger sin causar grandes molestias a los sujetos. El ritmo de melatonina plasmática con valores altos durante la noche y bajos durante el día han llevado a los organismos a utilizarla como reloj diario, de modo que unas concentraciones plasmáticas elevadas indican que es de noche y valores bajos que es de día. Además, la duración de la secreción elevada de melatonina es utilizada por los animales para identificar la estación, de forma que una concentración de melatonina alta durante más tiempo cada día indica invierno y si el tiempo que permanece elevada es más breve es señal de verano (Claustrat et al., 2005). Todas estas propiedades han hecho del ritmo circadiano de la melatonina un ritmo marcador del sistema circadiano.

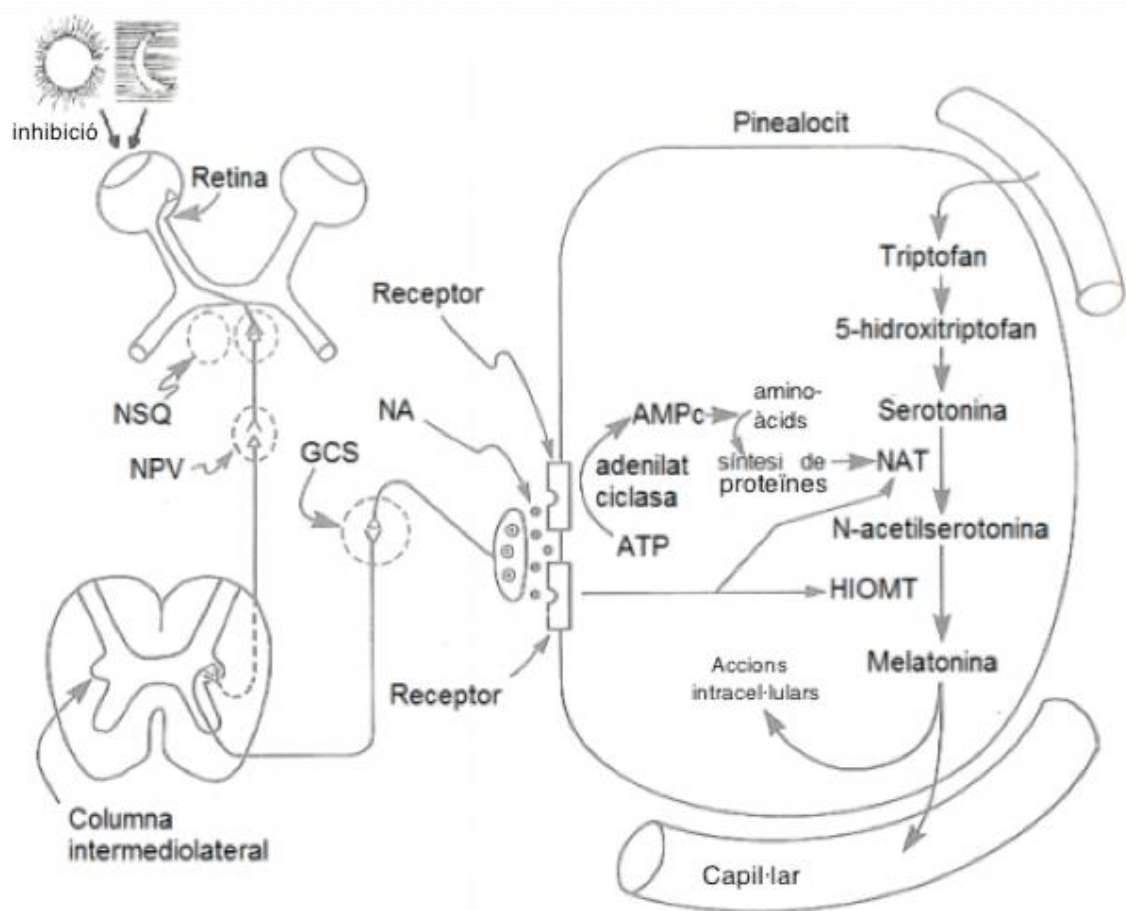


Figura 4. Vía de señalización retina-pinealocítica. (modificado de Reiter, 1991).

El sistema circadiano también cuenta con osciladores periféricos en casi todas las células del cuerpo rítmicamente expresan los genes reloj (Cuninkova & Brown, 2008, Kornmann et al., 2007, Schibler, 2009, Stratmann et al., 2006; Vansteensel et al., 2008), y muestran ritmos circadianos consistentes y sincronizados que dependen del NSQ. Virtualmente cada célula del organismo tiene un reloj molecular circadiano, que consiste en un conjunto de bucles de retroalimentación que crean oscilaciones en la

expresión génica en mRNA y proteínas con un período de aproximadamente 24 horas (Huang et al., 2011; Ko et al., 2006). El reloj de mamíferos se compone, por el momento, de tres genes Periodo (Per1, Per2 y Per3), dos genes Cryptochrome (Cry1 y Cry2), el gen BMAL1 y el gen CLOCK regulando su propia transcripción (Figura 5). La expresión de estos genes se mueve entre máximos y mínimos con periodos cercanos a las 24 horas por modificaciones postranscripcionales que incluyen fosforilación, en los que la Casein quinasa 1 epsilon (CK1ε) y la Casein quinasa 1 delta (CK1δ) juegan un importante papel (Reppert et al., 2002).

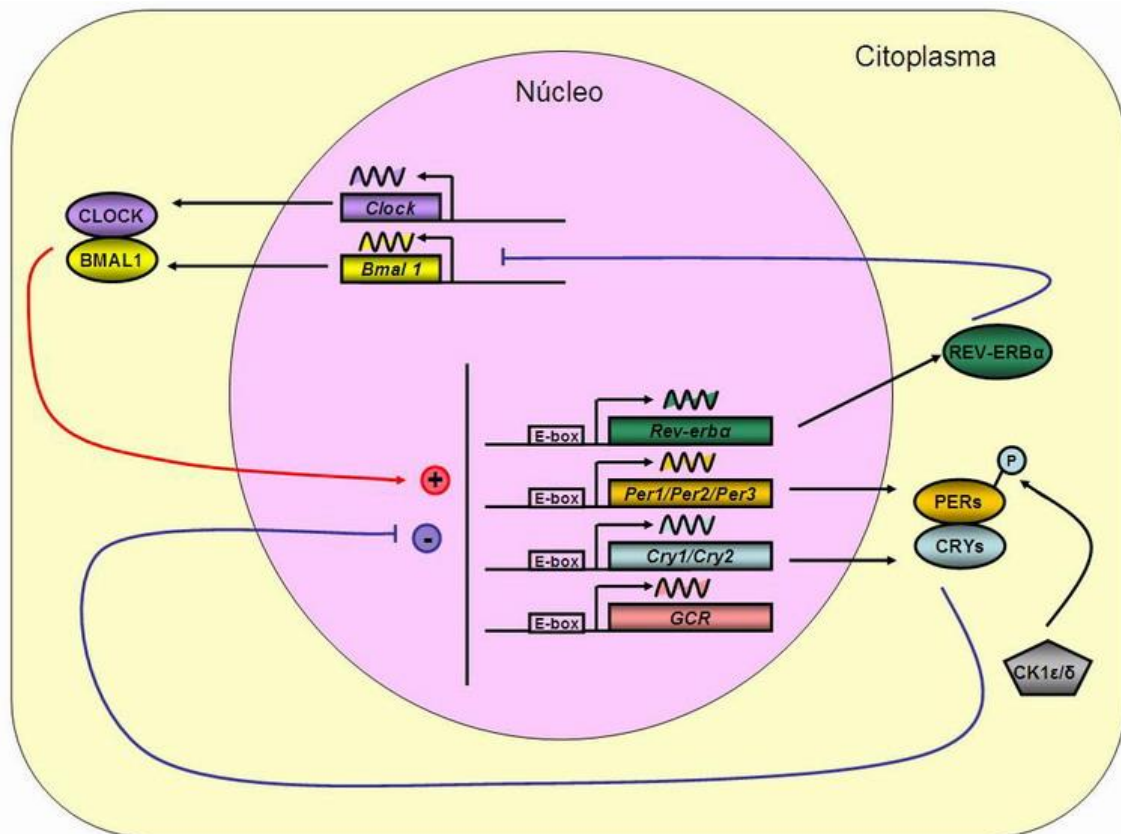


Figura 5. Reloj molecular en mamíferos. Se observan dos vías, la activadora (color rojo) con las proteínas CLOCK y BMAL1 Y la inhibidora (color morado) con PER y CRY (modificado de Reppert & Weaver, 2002).

La ritmicidad 24h de este reloj molecular se mantiene principalmente por modificaciones como fosforilación, ubiquitinación y translocación de las proteínas del reloj en el núcleo.

En resumen, el sistema circadiano de los mamíferos se compone por tres elementos principales: relojes, señales de entrada (implicadas en la sincronización con el ambiente) y las señales de salida, los cuales transmiten las señales temporales en el resto de efectores (Figura 6).

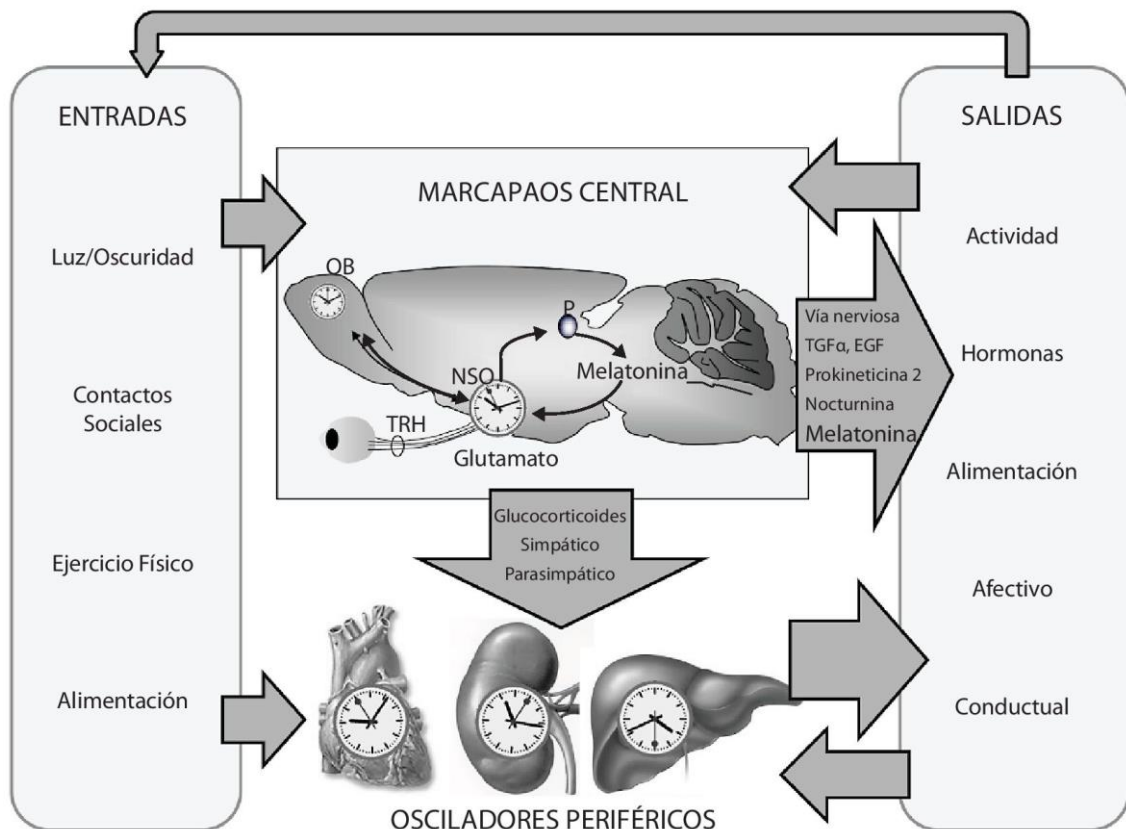


Figura 6. Organización general del sistema circadiano (modificado de Garaulet, 2010).

1.4. La luz y el sistema circadiano.

Los factores con capacidad para encarrilar (ajustar) los relojes biológicos son conocidos como Zeitgebers (señales temporales). La capacidad de encarrilamiento es una propiedad fundamental de los sistemas circadianos, a través de la cual la fase del reloj interno (τ) está sincronizada con la fase de los estímulos de encarrilamiento (T) y es necesaria para sincronizar las funciones de los ritmos biológicos de acuerdo con las 24 horas del ciclo geofísico luz-oscuridad, dando lugar a los ritmos circadianos.

Aunque existen otras señales periódicas que sincronizan el sistema circadiano, tales como ejercicio físico regular (Edgar & Dement, 1991; Atkinson et al., 2007), hábitos de sueño (Atkinson et al., 2007), horarios regulares de alimentación (Waterhouse et al., 1997) y los contactos sociales (Aschoff et al., 1971), si bien estudios recientes lo discuten (Mistlberger & Skene, 2004; 2005), la exposición diaria a la luz ambiental constituye el sincronizador más importante en humanos (Skene, 1999). La sincronización, intensidad, velocidad de cambio, duración y espectro, son los rasgos más importantes de las propiedades sincronizadoras de la luz (Binkley et al., 1981; Pauley, 2004; Duffy & Wright, 2005). Por ello, la cantidad de luz que llega realmente a la retina juega un papel significativo. Una reducción en la entrada de luz total altera la amplitud del ritmo circadiano, medida por la temperatura del núcleo y el plasma o la

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

melatonina salivar (Mishima, 2001). No es solo la exposición a luz ambiental sino la alternancia luz-oscuridad (Martínez-Nicolas et al., 2014; Rubiño et al., 2017) con un período de 24 horas, el principal sincronizador ambiental, incorporando el reloj circadiano a los ciclos geofísicos de 24 h (Wever, 1985; Czeisler et al., 1989).

Como ya se ha mencionado, los NSQ se ponen en hora todos los días por medio de la señal nerviosa que llega a través del tracto retinohipotalámico procedente de conos, bastones y células ganglionares portadoras de melanopsina (Figura 7). La melanopsina absorbe la luz con un pico máximo de absorción de luz azul (464-484nm) (Berson et al., 2002), por ello la luz blanca enriquecida en longitudes de ondas azules (460-480 nm) es más efectiva que las longitudes de onda localizadas fuera de esa banda (Rahman et al., 2008), en este sentido el espectro de luz azul es a la que es más sensible para el sistema circadiano (Bonmatí & Argüelles, 2015). Las células ganglionares transforman este estímulo en una señal nerviosa que envían a través del TRH hacia los NSQ manteniéndolos activados.

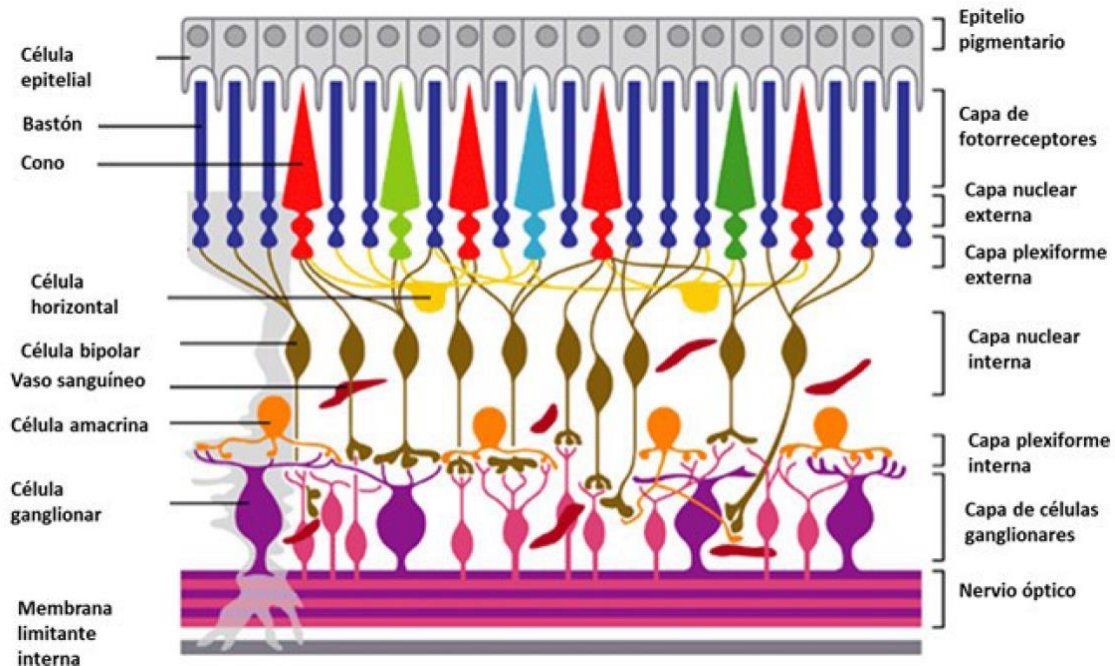


Figura 7. Estructura de la retina (modificado de Madesh, 2013).

En la Figura 8, se observa como los NSQ activados mantienen inhibida la secreción de melatonina por parte de los pinealocitos de la glándula pineal. Debido a esta organización, la melatonina se secreta con un ritmo circadiano, liberándose cuando la retina capta oscuridad y activa los receptores β -adrenérgicos de los pinealocitos (Cagnacci et al., 1992), coincidiendo con las horas de sueño y permaneciendo inhibida durante el día. Puede considerarse a la melatonina como una señal química que informa al organismo de la situación lumínica (Cassone et al., 1993).

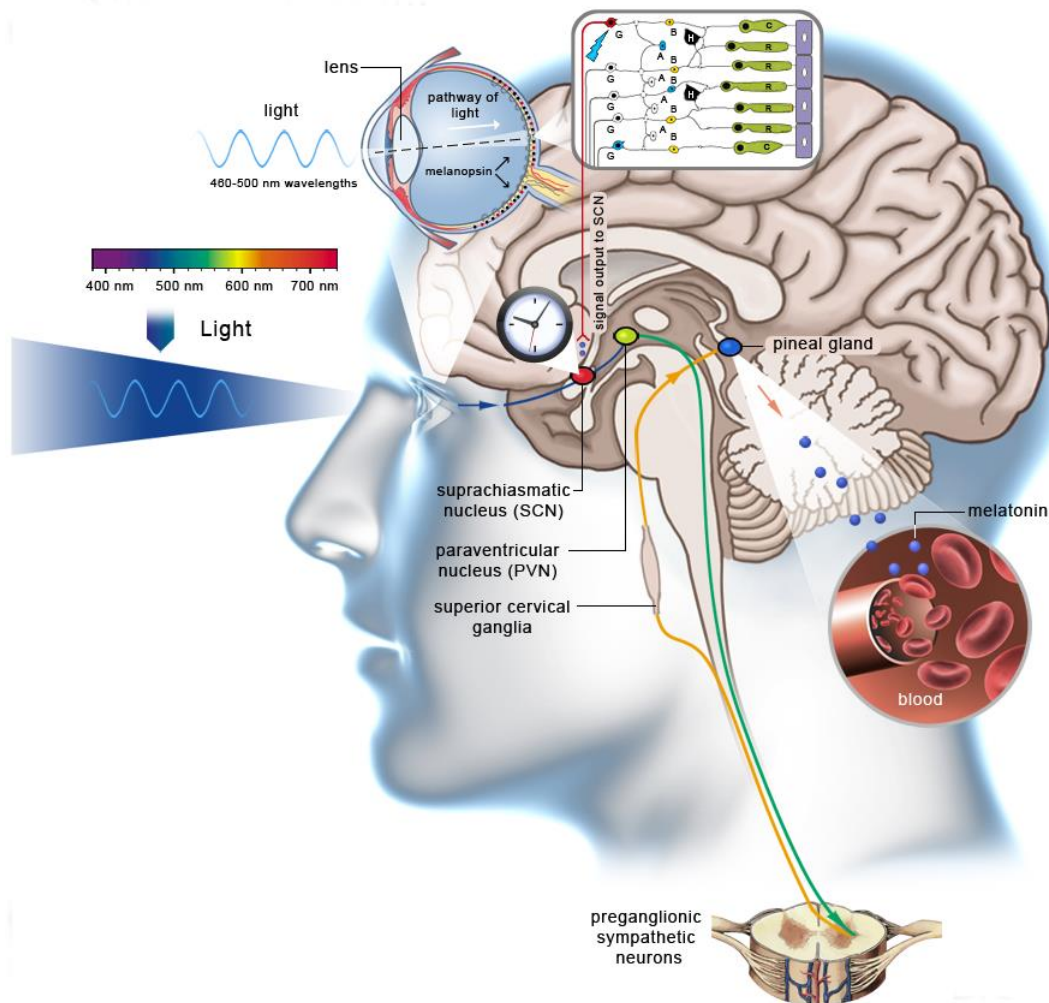


Figura 8. Recepción de la luz por parte del pigmento melanopsina y vía que sigue el impulso nervioso resultante, que pasa por el núcleo Supraquiasmático (NSQ), el núcleo Paraventricular (NPV), neuronas preganglionares simpáticas, el ganglio cervical superior y, finalmente, la glándula pineal.

La disponibilidad de luz ambiental puede ser, en ocasiones, menos que óptima. Esto es particularmente importante durante el invierno en latitudes altas, pero también puede ser importante en ancianos institucionalizados en regiones templadas donde viven en espacios cerrados, con poca disponibilidad de luz. Un problema adicional a las consecuencias del envejecimiento normal (Campbell et al., 1988; Ancoli-Israel et al., 1989). Así, un problema frecuente en las instituciones de ancianos es la inadecuada exposición a luz (Schnelle et al, 1998, 1999, Ouslander et al, 1998, Bliwise et al, 2009). Contribuye a ello los retrasos en el apagado de luces, los ocasionales picos de luz nocturna por las intrusiones de los cuidadores en las tareas de revisión y cambio de pañales y a menudo, las bajas intensidades de luz del interior de las mismas. Estos desajustes no vienen si no a contribuir a los problemas ya mencionados de alteraciones del NSQ, que hace incrementar la fragilidad del sueño de los ancianos (Haimov et al, 1994; Huang et al, 2002).

Se empieza a reconocer que la luz es un factor esencial en el bienestar general y en la calidad de vida (LeGates et al., 2014), lo cual es importante para algunos segmentos de la población que pueden ser particularmente sensibles (Beauchemin y Hays, 1996; Benedetti et al., 2001, Canellas et al., 2015) y se reconoce cada vez más que la luz es un procedimiento terapéutico asequible y una alternativa a la psicofarmacología (Wirz-Justice et al., 2010).

Por otra parte, es importante considerar que en los edificios antiguos con baja disponibilidad de luz natural, el problema podría resolverse modificando el tipo y la intensidad de las luminarias. Se ha encontrado repetidamente que la exposición a la luz artificial de alta intensidad con altos contenidos de longitud de onda azul durante el tiempo de la mañana provoca mejoras significativas en los trastornos afectivos (Wirz-Justice et al., 2012, Tewary et al., 2016), en estado de alerta durante el tiempo de despertar (Campbell et al., 1995a), en la calidad del sueño (Campbell et al., 1995b) y en los trastornos relacionados con la edad (Campbell et al., 1995c; Van Someren, 2000; Fetveit et al, 2003; Gehrman y Ancoli-Israel, 2016).

1.5. Ritmos circadianos en el envejecimiento. Cronodisrupción.

Si consideramos que el envejecimiento a menudo supone una pérdida de capacidad de adaptarse a los cambios impuestos por el medio ambiente, esto lleva implícito la alteración de los ritmos biológicos. Se sabe que esta relación es en los dos sentidos, por un lado el envejecimiento afecta a los ritmos biológicos (Witting et al., 1990), pero además, una alteración primaria de los ritmos promueve el envejecimiento, al menos en animales de laboratorio (Hurd & Ralph, 1994; Kolker et al., 2003).

El término de cronodisrupción (CD) se utiliza para definir la alteración relevante del funcionamiento del sistema circadiano; es decir, del orden temporal interno de los ritmos circadianos bioquímicos, fisiológicos y de comportamiento. Se considera también como la ruptura de la relación de fase normal entre los ritmos circadianos internos y los ciclos de 24h del medio ambiente (Erren & Reiter, 2009). Se ha demostrado que la CD provoca aumentos en la incidencia de enfermedades cardiovasculares, deterioro cognitivo, trastornos afectivos, algunos cánceres, alteraciones del sueño, déficits sensoriales y motores y envejecimiento acelerado (Ortiz-Tudela et al., 2012). Un patrón circadiano saludable sería aquel estable, amplio, poco fragmentado y con el ciclo próximo a las 24 horas (Van Someren et al., 1999).

Muchas de las alteraciones relacionadas con los ritmos circadianos en el envejecimiento se pueden expresar como CD. Las causas más importantes residen, por una parte en la disminución de la funcionalidad del NSQ, como la degeneración neuronal (Moore, 1992) y de la glándula pineal, con la consecuente disminución de los niveles de melatonina, y la debilidad de los zeitgebers, ya sea debido a déficits

neurosensoriales, y/o pérdida de sociabilidad (Harper et al, 2001) asociadas a la edad (Minors et al., 1998).

Además de las alteraciones en la organización y actividad de los NSQ, el deterioro en la calidad de las entradas sincronizadoras también contribuye a la CD asociada al envejecimiento, (Lucas-Sánchez, 2015). El ciclo luz-oscuridad ha sido considerado el sincronizador externo más importante en el ajuste del ritmo circadiano (Martínez-Nicolas et al., 2011, 2013, 2014), aunque también intervienen otras variables como la actividad física y social durante el día y los horarios fijos de alimentación. La carencia o modificaciones de estas variables puede provocar alteraciones en el ritmo circadiano (RC) o cronodisrupción (CD). La debilidad de los zeitgebers se produce, entre otros, por la escasa exposición a un ciclo de luz diurna y oscuridad nocturna correcto, problema frecuente en la gente mayor, acentuado cuando va asociado a dificultades de movilidad. Los hábitos de la gente mayor contribuyen a ello. Así, se pasa más tiempo en casa, donde la intensidad luminosa no suele sobrepasar los 500 lux, cuando las intensidades superiores a los 1000 lux son las establecidas como luz natural. De hecho, los ancianos reciben un 30-60% menos de la luz que reciben los jóvenes de países industrializados, que son unos 20-120 minutos al día (Martínez-Nicolas et al., 2013). También son frecuentes las alteraciones en la función visual, como el deterioro de la señal nerviosa y la dificultad de la transmisión de luz a través del cristalino porque este va haciéndose más opaco y porque disminuye el diámetro de la retina, provocando que cada vez sea mayor el umbral de luz necesario durante el día (Tumer et al., 2008). Se estima que los individuos de 55 años reciben menos de la mitad de la información lumínica que la recibida por los individuos de 25 años (Lucas-Sanchez et al., 2012, 2015). Sin embargo, a pesar de todo ello, durante el envejecimiento se mantienen la capacidad de respuesta del marcapasos circadiano para luz, lo que hace que tratamientos de luminoterapia sean muy recomendables. En el anciano también desaparece el carácter periódico del contacto social, en muchas ocasiones tras la jubilación, a la vez que es frecuente tener horarios inusuales de comida que facilitan la desincronización y por tanto contribuyen a la CD.

Es importante recalcar a relación entre la melatonina y la CD. La disminución drástica de los niveles de melatonina es muy marcada a partir de los 40 o 50 años constituyendo un buen marcador de envejecimiento del sistema circadiano (Figura 9) (Karasek, 2004; Reiter, 2006), aunque algunos resultados también muestran discrepancias debidas seguramente a la metodología utilizada y a la gran variabilidad interindividual en relación, por ejemplo al tamaño de la glándula pineal (Kennaway, 1999; Kunz, 1999; Zhou, 2003). Pero además, la luz, y su antítesis la melatonina, cuando se aplica en tiempos inusuales también puede perturbar en gran medida los ritmos circadianos y estacionales, conduciendo a CD (Erren, 2003; Wirz-Justice, 2004).

Además, hay que tener en cuenta que, los ancianos entran en sueño y se despiertan más pronto en relación a su episodio secretor de melatonina nocturna (Duffy, 2002).

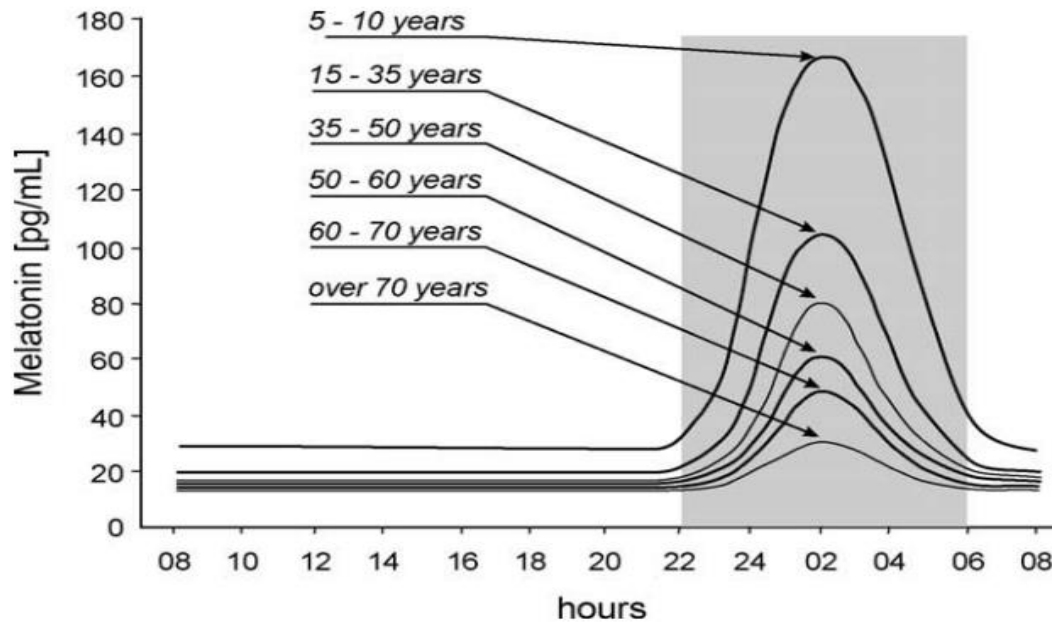


Figura 9. Variación de la concentración plasmática de melatonina con la edad (modificado de Karasek, 2004).

El NSQ regula el ritmo circadiano de las neuronas que sintetizan algunos neuropéptidos como la vasopresina (VP). Se ha demostrado que la oscilación diurna y estacional del número de neuronas VP-inmunoreactivas se reducen con el envejecimiento (Hofman & Swaab, 1994). También se ha comprobado alteraciones del volumen y del número de neuronas que expresan arginina vasopresina y alteraciones en la expresión de varios genes clave en la maquinaria del reloj molecular circadiano como Clock, BMAL1, Per1, Per2, Cry1 y Cry2 (Claustrat et al., 2005). Además el número y la densidad de neuronas que expresan el receptor de melatonina MT1 en el NSQ disminuyen en sujetos ancianos comparados con controles jóvenes (Wu et al., 2007). Todos estos hallazgos sugieren que los cambios del ritmo de melatonina pueden ser parte de un efecto general del envejecimiento en el reloj central NSQ y/o su regulación. Además de los cambios en la vasopresina, NSQ y en los ritmos de melatonina, también se han descrito cambios relacionados con la edad en la amplitud de otros ritmos circadianos en humanos, por ejemplo en temperatura corporal central, cortisol, presión arterial, LH pulsátil, secreción de testosterona, niveles de β -endorfina, etc. (Swaab, 2003).

Las consecuencias de la cronodisrupción con el envejecimiento suelen reflejarse también en alteraciones del ritmo sueño-vigilia. Así se manifiesta con un aumento de la latencia de sueño y de la fragmentación del mismo, aumento de la somnolencia diurna y una atenuación de las diferencias entre día y noche y por tanto una reducción

de la amplitud y un avance en el momento de la acrofase (Figura 10) (Myers & Badia, 1995; Duffy et al., 2002). Todos ellos síntomas de desincronización y CD (Ortiz-Tudela et al., 2012). No obstante, estas consecuencias también afectan a nivel cognitivo, ya que se ha visto que un desajuste del ritmo sueño-vigilia afecta la memoria y el procesamiento de información (Oosterman et al., 2009), por lo que puede estar relacionado con la demencia senil.

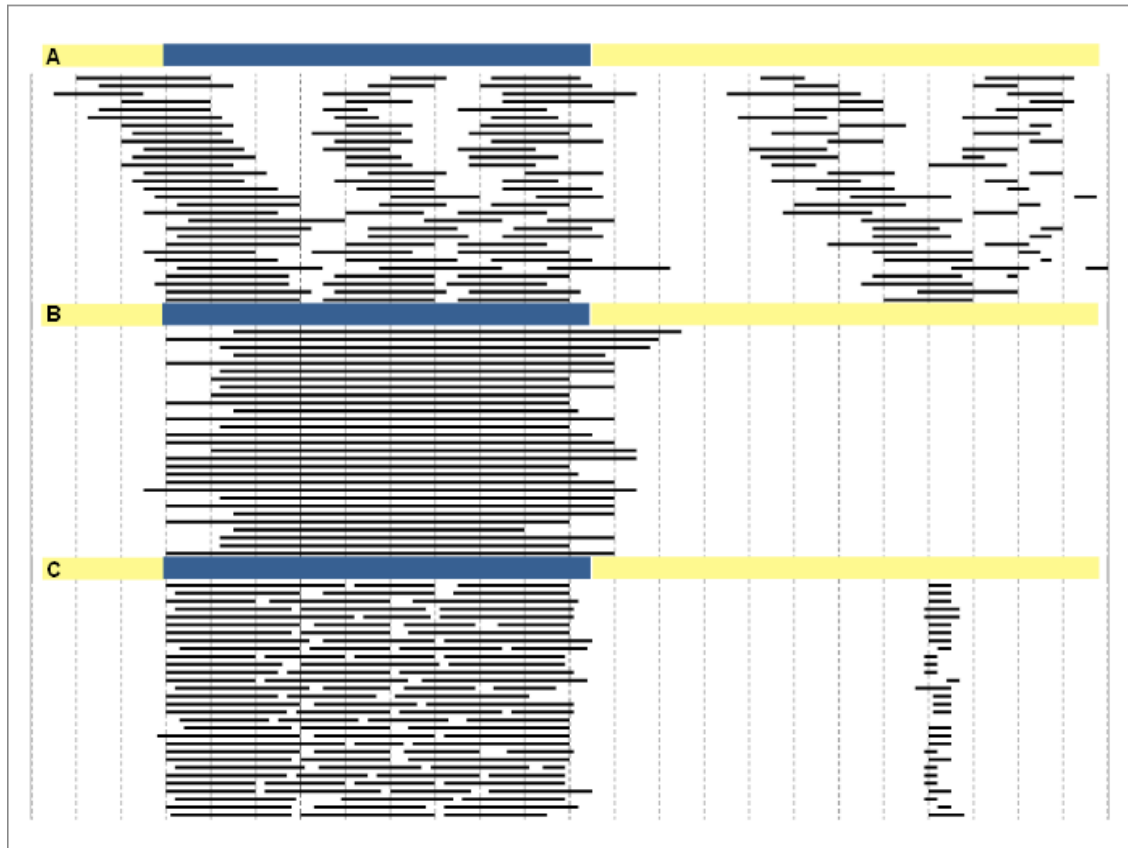


Figura 10. Maduración del ritmo sueño-vigilia en el ser humano. Las barras azules y amarillas indican el fotoperíodo (oscuridad y luz, respectivamente) y cada día se representa de forma horizontal. La presencia de líneas indica un periodo de sueño (modificado de Lucas-Sánchez, 2015).

A: ritmo de sueño-vigilia de un recién nacido. Se puede observar como el ritmo presenta una clara fragmentación de los periodos de sueño y vigilia (despertares durante la noche), dormir durante el día, una inestabilidad entre los días y un avance de fase de la hora de dormir y despertar. Estos efectos se deben a una falta de maduración del sistema circadiano.

B: ritmo de sueño vigilia de un individuo adulto sano. El ritmo es estable y no presenta fragmentación, se trata de un ritmo maduro porque es regular, con una gran amplitud y no hay variaciones significativas entre los días.

C: ritmo de sueño vigilia de un anciano. Es similar al patrón de un recién nacido: fragmentación de los periodos de sueño y vigilia (despertares durante la noche), dormir durante el día, una inestabilidad entre los días y un avance de fase de la hora de dormir y despertar, pero sin ser tan inestable.

La atención en la CD cada vez es mayor por los cambios perjudiciales de la misma, desde problemas hormonales, deterioro cognitivo, trastornos depresivos, baja fecundidad, inmunosupresión, obesidad, desórdenes del sueño, cáncer, enfermedades cardiovasculares y trastornos afectivos (Ortiz-Tudela et al., 2012; Reiter et al., 2013).

Las variables que se analizan más comúnmente para determinar el grado de consolidación del ritmo circadiano son la melatonina o el cortisol salivares, 6-sulfatoximelatonina urinaria o la temperatura corporal central. No obstante, los últimos estudios apuntan a que los cambios en la temperatura periférica (TP) anteceden a los de la temperatura central, por lo que podría ser la pérdida de calor periférica la que guíase el ritmo circadiano de la temperatura corporal central. Además, El registro de la TP en la muñeca aumenta durante los periodos de descanso (noche) e incrementa durante los periodos de actividad (día), por lo que numerosos estudios sugieren que la somnolencia parece estar directamente relacionada con la TP y no con la temperatura central (Krauchi et al., 2005; Van Someren, 2004). Así, actualmente se considera más significativo registrar la TP en la arteria radial de la mano dominante, ya que los sitios de anastomosis arteriovenosas son los más efectivos para disipar calor (Lack et al., 2008). La TP recibe sincronizadores tanto endógenos como exógenos, por lo que también resultará más interesante para evaluar el efecto de los sincronizadores. Así, cambios positivos de la intensidad lumínica se correlacionan con una disminución de TP, aunque se ha visto que temperaturas ambientales elevadas (como las superiores a 35º durante el verano español), sólo afecta a la temperatura diaria, no a la temperatura periférica nocturna (Sarabia et al., 2008).

Por otra parte, el ritmo de actividad-reposo está muy ligado al ritmo de sueño-vigilia, esto es así porque ambos ocurren en paralelo ya menudo los periodos de reposo son asociados con el sueño (Pollak et al., 2001). El ritmo de actividad-reposo se puede medir fácilmente mediante la actimetría, método ampliamente utilizado porque no es invasivo por los sujetos y permite un tiempo de grabación de larga duración, que es un método indirecto de evaluar el ritmo de sueño-vigilia. Representa un método indirecto de evaluar el ritmo sueño-vigilia (Sarabia et al., 2008).

Estas alteraciones se atribuyen a la degeneración neuronal del NSQ (Moore, 1992) o a la pérdida de eficacia de los sincronizadores externos ya sea debido a déficits neurosensoriales, y/o pérdida de sociabilidad (Harper et al, 2001).

1.6. Deterioro Cognitivo y Demencia asociados a la Cronodisrupción.

Algunos de los síntomas asociados a enfermedades degenerativas, como la EA, pueden ser explicados como alteraciones de los ritmos circadianos (Weldemichael & Grossberg, 2010). Una de las manifestaciones clínicas primarias asociadas a la CD por envejecimiento son alteraciones de carácter cognitivo, disminución o pérdida progresiva de las funciones mentales superiores, como memoria reciente, orientación, cálculo y juicio, entre otros (Proaño & Aguilar, 2004).

El patrón fragmentado del ritmo sueño-vigilia, típico del envejecimiento, es más pronunciado en la EA (Mirmiran et al., 1992). Los trastornos del comportamiento como inquietud nocturna y diurna, insomnio nocturno y deambulación implican alteraciones graves del ritmo circadiano y son tan acentuados en la EA que obligan, la mayor parte de las veces, a institucionalización (Pollak, 1991). Las alteraciones del ritmo diario de melatonina con baja secreción de melatonina nocturna y cantidades anormalmente elevadas durante el día son frecuentes en la EA (Ohashi et al., 1999; Mishima et al., 1999; Liu et al., 1999). Esto explicaría que el proceso neurodegenerativo afecta al sistema circadiano-pineal y es consistente en la clínica con la aparición de los trastornos de sueño, delirio y agitación. Se ha sugerido que los niveles alterados de melatonina pueden servir como un marcador temprano para las primeras etapas de EA (Zhou et al., 2003; Rosenberg & Lyketsos, 2008).

Los factores externos que acompañan a la vida diaria de los ancianos y principalmente de los ancianos con DCL o demencia acentúa la degeneración del NSQ y las alteraciones del ritmo de melatonina. En general, están menos expuestos a la luz natural o ambiental, como ya se ha mencionado. Además, generalmente, su autonomía está muy comprometida, dado que tienen dificultades para realizar tareas cotidianas como hacer la comida, ducharse, vestirse, ir a pasear sin desorientarse, saber qué día y años se encuentran o conversar con fluidez. Esta dependencia obliga a menudo a acostarles más temprano por parte de familiares y/o cuidadores y este hecho potencia el avance de fase y la alteración de los ritmos circadianos, que la CD y el deterioro cognitivo ya causan por sí solos.

En este sentido, en el DCL es frecuente la aparición de desórdenes afectivos asociados como carencia de motivaciones, tristeza, sensación de depresión, desesperación, ansiedad, síntomas neurovegetativos, irritabilidad y dificultades de concentración (Rosenberg & Lyketsos, 2008). Algunos estudios demuestran que la concurrencia de DCL y depresión puede contribuir a la progresión hacia el estado de demencia (Gabryelewicz et al., 2007) y a mayor velocidad, lo que apoya la hipótesis de que el deterioro cognitivo leve en muchos casos puede representar su inicio (Lyketsos et al., 2002). En relación a esto, recientemente algunos estudios demuestran que los

trastornos a nivel emocional que subyacen en pacientes ancianos afectados de distintos grados de deterioro cognitivo, también pueden tener su origen en la alteración de la consolidación de los ritmos circadianos asociados al envejecimiento y al propio deterioro (Eagles, 2004).

1.7. Terapéutica basada en ritmos biológicos.

Centrándose en el hecho de que el envejecimiento 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 (Madrid & Rol de Lama, 2002). Hay una serie de medidas que pueden favorecer esta sincronización:

- Exposición a la luz durante el día y a la oscuridad durante la noche (Skene, 1999; Hanford & Figueiro, 2013). Es decir, favorecer el contraste luz-oscuridad (Martínez-Nicolas, 2014; Rubiño et al., 2017).
- Ejercicio físico regular y moderado, a la misma hora, todos los días (Edgar & Dement, 1991; Atkinson et al., 2007).
- Horario regular de las comidas y tipos de alimentos (Waterhouse et al., 1997).
- Control del consumo de fármacos (Touitou & Haus, 1994; Youan, 2004)
- Contactos sociales (Aschoff et al., 1997).
- Consumo de melatonina (Rodríguez et al., 2001; Reiter et al., 2005; Celaya, 2015).

La terapéutica basada en conceptos cronobiológicos que permitan la reactivación del sistema circadiano, como la aplicación de luz brillante, ha resultado efectiva en los trastornos neurodegenerativos (Mishima et al., 1999) o en trastornos afectivos. Está ampliamente demostrada en relación con la depresión asociada a factores estacionales, véase por ejemplo el tratamiento del Síndrome Afectivo Estacional (SAD) con luz brillante (Eagles, 2004; Gammarck, 2008). Así, la Terapia con luz Brillante (TLB) se ha utilizado para la mejora de determinados desórdenes cognitivos y comportamentales en las demencias y en algunos trastornos psicológicos y psiquiátricos (Terman, 2007), lo que supone que la TLB es una terapia alternativa y/o complementaria para el ajuste de los ritmos.

En ancianos con y si demencia, los suplementos de melatonina han tenido una eficacia bastante discutida. Algunos estudios sugieren una mejora del comportamiento de agitación y confusión (Brusco et al., 1998; Cohen-Mansfield et al., 2000) en pacientes con EA, así como mejora de la memoria, seguramente a través de sus capacidades neuroprotectoras y antioxidativas (Cardinali et al., 2002). Son necesarios estudios que proporcionen información sobre las dosis adecuadas.

Los estudios evaluando distintas estrategias no farmacológicas relacionados con la CD, cada vez son más numerosos. Estas estrategias son efectivas ante ancianos con o sin EA, donde la utilización de hipnóticos en el insomnio crónico o en los trastornos de sueño han demostrado poco efecto terapéutico, produciendo, además, efectos adversos como peligro de caídas o deterioro cognitivo (Glass et al., 2005), así como deterioro del estado de alerta diurna (Maggi et al., 1998). Lo mismo ocurre con la utilización de benzodiazepinas o antipsicóticos ante los trastornos de agitación o trastornos de sueño en la EA, cuyos efectos adversos son conocidos, entre otros, los que agravan las alteraciones del ritmo sueño-vigilia (Ballard et al., 2005; Schneider et al., 2005). La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) advierte sobre los riesgos del uso de neurolépticos para el tratamiento de los trastornos asociados a EA. Ante estas consideraciones, cada vez son más necesarios enfoques nuevos, en general no farmacológicos, capaces de actuar como moduladores del sistema de sincronización circadiana, como la utilización de luz brillante, actuación sobre la temperatura corporal (Van Someren, 2000), o la práctica de actividad física (Van Someren, 1997; Weinert & Waterhouse, 2007).

Los efectos positivos de la aplicación de TLB en ancianos con EA han sido confirmados en numerosos estudios (Erren et al., 2003; Hickman et al., 2007; Gooley, 2008; Shirani & Louis, 2009; Hanford & Figueiro, 2013). Se ha demostrado que la TLB (a intensidades >1000 lux) durante la mañana reduce el comportamiento de agitación y consolida el ritmo sueño-vigilia (Fetveit et al., 2003; Alessi et al., 2005; Ancoli-Israel et al., 2003) y mejora la eficiencia de sueño y la cognición (Riemersma et al., 2008). También se ha comprobado, que niveles de intensidad más bajos (30 lux), más ajustadas a la sensibilidad espectral (luz de longitud de onda corta, azul), por la tarde, aumenta la eficacia de sueño (Figueiro et al., 2003; 2005). Ante los trastornos de agitación en la EA hay numerosos estudios respecto a los beneficios de la aplicación de TLB, demostrando que exposiciones de luz brillante por la mañana y por la tarde atenuaban significativamente conductas asociadas a EA, agitación, depresión o comportamiento motor aberrante. El momento del tratamiento fue de gran importancia en el resultado, demostrando, en muchos estudios, que la luz de la mañana era más efectiva que la de la tarde (Haffmans et al., 2001; 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.

La TLB ha demostrado ser muy efectiva ante los trastornos de depresión incluso asociada a DCL y EA. Los síntomas depresivos son frecuentes en las primeras etapas de demencia. Incluso se postula que las alteraciones de sueño en estos casos, pueden ser consecuencia, a veces, de la presencia de depresión. Riemersma-van et al. (2008), en un estudio a largo plazo comprobaron una mejora significativa en la escala de Cornell para depresión asociada a EA, con la exposición a luz brillante durante 15 meses. Un

estudio de Lieverse et al. (2011) con ancianos con trastorno depresivo mayor demostró una mejora significativa de los síntomas depresivos tras tres semanas de TLB, con resultados similares a la medicación antidepressiva, relacionado con la mejora de las alteraciones circadianas.

1.8. El estudio de las emociones a través de Sistema Internacional de Imágenes Afectivas (IAPS).

1.8.1. El Modelo de P.J. Lang.

Lang entiende las emociones como reacciones adaptativas ante situaciones relevantes para la supervivencia (búsqueda de alimento, aproximación sexual, lucha, huida). Por ejemplo, la ira dispondría al ataque, el miedo a escapar, el placer y la alegría a aproximarse. ~~Los mecanismos neurales de estas reacciones se encuentran en centros sub-corticales y corticales profundos estando directamente relacionados con dos sistemas motivacionales primarios: el apetitivo y el aversivo. La emoción se produciría cuando se activa cualquier estructura cerebral que conecte con estos sistemas motivacionales. Es entonces cuando se observarían las manifestaciones de la emoción en el triple sistema de respuesta: el conductual, el expresivo lingüístico y el fisiológico.~~

El modelo de Lang, además, tiene en cuenta la organización estructural de las reacciones emocionales, sus fundamentos neurofisiológicos y los mecanismos de activación de la emoción (Lang, 1995; Lang, Davis & Öhman, 2002). Existe una organización jerárquica de las reacciones emocionales en la que entran tanto los aspectos específicos como los aspectos dimensionales. Las emociones siempre se manifiestan como patrones específicos de acción dependientes del contexto, por tanto, con una topografía fisiológica y conductual específica. Todas las reacciones emocionales comparten determinadas características: direccionalidad (tendencia a la aproximación o a la evitación), intensidad (mayor o menor requerimiento de energía) y control (continuidad o interrupción en la secuencia conductual). Estas tres características constituyen las tres grandes dimensiones que organizan el mundo emocional al más alto nivel: valencia (agradable-desagradable), *arousal* (activado-calmado) y dominancia (controlador-controlado). En cuanto a sus fundamentos neurofisiológicos, el modelo resalta las bases neurales de la dimensión de valencia (agradable-desagradable) relacionadas con los dos sistemas motivacionales primarios: el apetitivo, dirigido a la conducta consumatoria, sexual o de crianza; y el defensivo, dirigido a la conducta de protección, escape o evitación.—El circuito neural más estudiado y conocido es el defensivo, siendo una de sus principales estructuras subcorticales el núcleo central de la amígdala (Lang, Davis & Öhmna, 2002). Por su parte, la dimensión *arousal* no tendría un sustrato neurofisiológico separado, sino que representa bien activación de cualquiera de los dos sistemas —el apetitivo o el

defensivo- bien co-activación de ambos sistemas. Por tanto, en cuanto a la dimensión de *arousal*, los dos sistemas motivacionales primarios podrían funcionar de forma aditiva. Sin embargo, en cuanto a sistemas de acción, el apetitivo y el defensivo funcionarían de forma recíprocamente inhibitoria. La dirección general de la conducta (aproximación-avoidancia) dependerá de las fuerzas relativas de activación de ambos sistemas. El sistema motivacional dominante (apetitivo o defensivo) será el que module toda la conducta, ya sean reflejos simples o procesos cognitivos complejos. Por último, la dimensión de dominancia es la que menor peso tiene en el modelo teórico de Lang. En los estudios factoriales, es el factor que menor varianza explica, con una correlación sistemática positiva entre valencia y dominancia: a mayor valencia positiva mayor control y dominio. Aún así, como factor independiente y aportación diferencial a la organización emocional y a la conducta debería seguir siendo objeto de interés por parte de los investigadores.

~~El modelo presta también especial atención a los mecanismos de activación de la emoción. En humanos, la activación de los circuitos neurofisiológicos de la emoción no sólo se produce por la presencia de estímulos externos relevantes para la supervivencia. Debido a las múltiples conexiones de las estructuras motivacionales primarias (subcorticales y corticales profundas) con las estructuras neurales más recientes (corticales), los circuitos neurofisiológicos de la emoción pueden también activarse por el procesamiento interno de estímulos simbólicos o mediante la activación de memorias afectivas. Este aspecto del modelo de Lang es el que queda recogido en su teoría bio-informacional (Lang, 1979). La característica definitoria de una red de información emocional es la presencia de información de respuesta, la que permite conectar la estructura cognitiva con los circuitos neurofisiológicos apetitivos y defensivos. Sólo cuando se activan estos circuitos es cuando el procesamiento cognitivo de la red se puede considerar emocional.~~

Actualmente no existe consenso de la definición de emoción, pero existe acuerdo en que las emociones pueden clasificarse en tres dimensiones continuas: valencia (constructo bipolar que va de agradable a desagradable), activación (cuyos polos van de calmado a activado) (Davidson & Fox, 1982; Lang, Bradle & Cuthbert, 1999; y Osgood, Suci & Tannenbaum, 1957), y un tercer valor, que aparece con menor consistencia interna, y que se ha llamado de potencia, control o dominancia y que se caracteriza por los extremos de fuerte-débil, dominante-sumiso o control-controlado.

Las emociones primarias tienen valencia positiva (por ejemplo: alegría, interés) o negativa (por ejemplo: ira, miedo, pánico, tristeza, disgusto) y han sido vinculadas anatómicamente a las regiones límbicas del cerebro (MacLean, 1992), especialmente a la región temporal medial (Gloor, 1990).

1.8.2. Evaluación mediante visualización de Imágenes Afectivas.

La visualización de fotografías de contenido emocional ha sido uno de los procedimientos más utilizados en la investigación humana precisamente por cubrir parte de estos requisitos. ~~Aunque tienen importantes limitaciones metodológicas, por ser estímulos de difícil cuantificación afectiva: utilizar fotografías de la vida real para generar afectos es su calibración psicométrica en dimensiones análogas a la métrica física, tienen un fuerte componente de aprendizaje, varían de acuerdo con el contexto cultural y social de la población a la que se va a aplicar. Además, los métodos psicofísicos clásicos y modernos se centran en sensaciones cuya dimensión física es fácil de manipular: temperatura, peso, brillo, tono, etc. La métrica de las sensaciones afectivas es ciertamente más difícil. Pero, también tiene las ventajas de ser estímulos que pueden ser fácilmente presentados en contextos de laboratorio, tanto en formato analógico como digitalizado, permitiendo el control preciso de su momento y tiempo de exposición.~~ La aplicación de esta metodología a la evaluación de imágenes afectivas es el objetivo del Sistema Internacional de Imágenes Afectivas (International Affective Picture System, IAPS).

El IAPS (Folstein, 1975) es un instrumento elaborado inicialmente en el Centro para el Estudio de la Emoción y la Atención que dirige el profesor Lang en la Universidad de Florida y que ha sido adaptado a la población española en las Universidades de Granada y Castellón (Moltó et al., 1999; Vila et al., 2001). Actualmente incluye 832 fotografías en color, en formato de diapositiva o en formato digitalizado, pertenecientes a diversas categorías semánticas: animales, escenas de la naturaleza, objetos caseros, desnudos, parejas eróticas, caras humanas, cuerpos mutilados, armas, comida, deportes, etc. La construcción del IAPS ha estado guiada por el marco conceptual que hemos resumido en el apartado anterior y por la aplicación de un método psicométrico de construcción de escalas: el Maniquí de Auto-Evaluación o SAM (Self-Assessment Manikin). El SAM utiliza escalas pictográficas –no verbales- de fácil y rápida aplicación (véase los anexos). Proporciona información para cada imagen de las tres dimensiones generales: valencia, arousal y dominancia. Cada escala está formada por una secuencia de cinco figuras humanoides, graduadas en intensidad y se cuantifican de 1 a 9, representando diferentes niveles de agrado, excitación o dominio, desde un extremo (izquierda, 9) de máximo agrado, excitación o sentirse dominado, hasta el otro extremo (derecha, 1) de máximo desagrado, relajación o sentirse dominador.

En los estudios con el IAPS pocas veces se han tenido en cuenta el papel de la edad en la modulación de las interacciones entre emoción y cognición, campos que han centrado la atención en los últimos años (Blanchard-Fields, 2005; Carstensen & Mikels, 2005). En estos casos se han tenido en cuenta las calificaciones normativas de adultos

jóvenes, para imágenes positivas, negativas y neutras, teniendo en cuenta la experiencia de vida, exposición a ciertas situaciones y los cambios biológicos relacionados con la edad. Esto, permite tener en cuenta, diferencias con el adulto mayor, como percibir algunas imágenes más o menos negativas (o positivas), o más o menos excitantes, por ciertos grupos de edad (Grühn, 2008).

1.9. El estudio del Estado Cognitivo Global.

Anteriormente se ha mencionado que en ancianos con demencia, el deterioro cognitivo frecuentemente va acompañado de alteraciones del estado de ánimo, el comportamiento, el sueño y las actividades de la vida diaria, aumentando la carga del cuidador y potenciando la institucionalización (Lee et. al., 2003). Los cambios en el marcapasos circadiano (NSQ), puede contribuir a estas alteraciones (Witting et. al., 1990; Moe et. al., 1995).

Adicionalmente hay bibliografía que centra el interés en la mejora del rendimiento cognitivo asociado a la consolidación de los ritmos. Así se han demostrado mejoras significativas del desarrollo cognitivo tras la terapia de luz brillante. Estos estudios se han centrado en ancianos con demencia tipo Alzheimer (Ito et al, 1999; Yamadera, 2000) y conjuntamente con administración de melatonina (Riemersma-Van der Lek, 2008) y en ellos se ha utilizado el Mini-mental State Examination (MNSE) para determinar el grado de deterioro cognitivo y la posible mejoría. Sin embargo los estudios son pocos y centrados en la demencia tipo Alzheimer.

Con todos estos antecedentes se propuso estudiar los efectos de la aplicación de la TLB como medida alternativa para paliar los efectos de la falta de ajuste circadiano en ancianos con DCL o con demencia moderada, centrándonos en las alteraciones emocionales que acompañan a estas afecciones y en la posible mejora del rendimiento cognitivo. El hecho de aplicar la terapia en este supuesto, además, puede suponer resultados más efectivos dado que el núcleo supraquiasmático de estos ancianos está menos afectado que en las demencias graves y por tanto es susceptible de responder con más eficacia. A su vez, la TLB puede revertir el proceso si va acompañado de respeto a la oscuridad nocturna, y de hecho puede influir de forma eficaz en la calidad de sueño (Rol de Lama, 2007; Rial, 2007; Gammarck, 2008) lo cual a su vez puede repercutir también en una mejora de las alteraciones emocionales.

1.10. Estudio de la Memoria en el Envejecimiento y la Demencia.

1.10.1. Definición.

Las investigaciones sobre los déficit preclínicos en la EA han demostrado alteración en múltiples dominios cognitivos, tales como velocidad psicomotora (Masur, Sliwinski, Lipton, Blau & Cristal, 1994), capacidad verbal y de razonamiento (Jacobs et al., 1995), o habilidad visuoespacial (Small, Herlitz, Fratiglioni, Almkvist y Bäckman., 1997). Sin embargo, la alteración más pronunciada y consistente es la de la memoria, especialmente evidenciada en tareas que evalúan la memoria episódica (Hodges, 1998; Grober, Lipton, Hall & Crystal, 2000; Chen et al., 2000; Elias et al., 2000).

La forma amnésica del DCL (DCLa), se caracteriza por una alteración de memoria, según edad y escolaridad, ante unas funciones cognitivas globalmente preservadas y en ausencia de otras patologías con potencial inducción a alteraciones de memoria (Petersen, et al., 1999; Petersen et al., 2001). Estos criterios enmarcan un cuadro clínico que, aunque sujeto a variabilidad (Ritchie & Touchon, 2000), engloba a una población con alto riesgo de desarrollar EA con una tasa de progresión del déficit de memoria a demencia considerablemente más alta que en la población sana confrontada por edad (Petersen et al., 1999).

Aún así, hay que tener presente que, en población anciana, son frecuentes déficits leves de memoria que no están asociados consistentemente con el subsiguiente desarrollo de EA (Bowen et al., 1997; Daly et al., 2000). Un interesante estudio de Boeve et al., (2003) sobre una muestra de 160 sujetos nonagenarios demuestra que, incluso en edades tan avanzadas, se puede observar todo el *continuum* cognitivo desde la normalidad, a DCL y a demencia.

El rendimiento neuropsicométrico de los tres grupos es comparable con el de sujetos más jóvenes. Estos autores hallan que los pacientes con DCL son más similares a los sujetos normales que a los pacientes con demencia en los resultados de valoración funcional y de cribado y medidas cognitivas globales. Sin embargo, sus puntuaciones en memoria (siendo una de las pruebas el *Test de Recuerdo Libre y Selectivamente Facilitado, TRLSF*), son intermedias entre los otros dos grupos; si acaso, más similares a las de los pacientes con demencia. Otra reflexión a considerar es la surgida de la investigación de Robert et al. (2006) acerca de la influencia de la apatía en los rendimientos de memoria en sujetos con DCL. En su estudio, analizan el patrón de memoria mediante el *TRLSF* en el DCL, agrupando su muestra en sujetos con y sin apatía. Concluyen que los pacientes con apatía rendían peor cuando la tarea de memoria exigía procesos de esfuerzo consciente, como el recuerdo libre. Globalmente, observaron que el grupo con apatía se asoció con una mayor alteración basal y un mayor declive al año en el rendimiento de memoria a largo.

Hay que destacar que, a pesar de la alta sensibilidad demostrada de las pruebas de memoria verbal episódica (Zakzanis, Leach & Kaplan, 1999; Elias et al., 2000), también se ha referido una temprana implicación de la memoria visual en fases preclínicas de la enfermedad (Petersen et al., 1999).

En cuanto a la memoria no declarativa, se ha informado de déficit de priming léxico y semántico en pacientes con EA, estando preservado el aprendizaje procedimental (Heindel, Salmon, Shults, Walicke & Butters, 1989).

~~Además de los déficits de memoria descritos en la EA, también se presenta una memoria retrógrada alterada. Dado que los pacientes suelen mostrar especial insistencia en el pasado, se tiende a creer que esa memoria remota está preservada, aunque investigaciones sistemáticas han demostrado la fragilidad de esa aseveración (Green & Hodges, 1996; Starkstein, Boller & Garau, 2005). Incluso, existe controversia acerca del tan asumido gradiente temporal descrito por Ribot (Hodges, 2006). En otro estudio (Piolino et al., 2003) se sugiere un patrón de tipo plano, proponiendo que la información aportada acerca de memorias tempranas puede ser artificiosa, debido a la tendencia de los enfermos de Alzheimer a relatar, de forma recurrente, los mismos eventos, lo que les confiere un carácter más semántico que episódico.~~

Hasta hace poco, se asumía un declive lentamente progresivo del DCL, entendido como fase preclínica de la EA, hasta la demencia. Pero, algunos estudios (Bäckman, Small & Fratiglioni, 2001; Small, Mobly, Laukka, Jones & Bäckman, 2003; Cerhan et al., 2007) hallan una leve alteración de la memoria episódica unos cuatro años antes del diagnóstico de EA, pero con mínima evolución en los siguientes tres años. Por ello, junto al modelo convencional del declive progresivo, algunos autores hablan de otro modelo alternativo, caracterizado por un período de “meseta”, que explicaría la relativa estabilidad tras el declive mnésico inicial y antes del diagnóstico de EA (Smith et al., 2007). Según estos investigadores, esta “meseta” (no evidente para otras capacidades cognitivas) se podría deber a mecanismos compensatorios que implicarían sistemas redundantes de memoria, sobre-regulación de neurotransmisores o participación de otras redes neuronales.

~~La alteración de memoria asociada con la EA suele caracterizarse por pobre aprendizaje y retención de información. Estos pacientes no suelen mostrar aprendizaje a lo largo de repetidos ensayos (Moss, Albert, Butters & Payne, 1986; Christensen et al., 1998) y tienden a recordar elementos de la región de recencia de listas de palabras, reflejando un estilo de aprendizaje básicamente pasivo (Delis et al., 1987). Además, cometen numerosos errores por intrusión (Helkala et al., 1989; Greenaway et al., 2006). La información se pierde rápidamente tras latencias relativamente breves (i.e., unos 10 minutos) y se puede comprobar por el bajo rendimiento, tanto en la~~

~~evaluación por evocación como por reconocimiento (Carlesimo et al., 1993). La rápida pérdida de información es un hallazgo consistente, incluso en tareas con demandas mínimas de evocación, lo que sugiere que la alteración de memoria en la EA es más de almacenamiento de la información que de evocación (Helkala et al., 1988). Las alteraciones de memoria asociadas a EA inicial son claramente distintas de las relacionadas con la edad aunque con la progresión de la edad se observen declives significativos en el recuerdo diferido. Numerosas investigaciones indican que tales diferencias responden al hecho de que los sujetos mayores precisan más tiempo para aprender nueva información pero que, una vez aprendida, la retienen bien tras distintos intervalos diferidos (Petersen et al., 1992). Así pues, si se permite a estos sujetos aprender bien el material (es decir, hasta el punto de cometer escasos errores), no olvidan lo aprendido de forma más rápida que personas más jóvenes. Sin embargo, si no se les ofrece la oportunidad de aprender el material al mismo nivel de perfección que los jóvenes, retendrán, como promedio, menor cantidad de información (Albert, 1996).~~

En general, en la literatura al respecto, se suele aceptar una adecuada sensibilidad de los déficit de memoria episódica en la fase preclínica de la EA (Chen et al., 2000; Elias et al., 2000), aunque no está tan claro qué aspectos de la memoria episódica son más vulnerables ni qué tareas son las más sensibles para identificar a los sujetos que desarrollarán demencia (Arnáiz & Almkvist, 2003). ~~En fases preclínicas de la EA se han detectado déficit de memoria episódica, tanto verbal (Tierney et al., 1996) como no verbal (Small et al., 1997), así como en diferentes condiciones de evocación: libre (Grober, Lipton, Hall & Crystal, 2000), recuerdo facilitado (Bäckman y Small, 1998), y reconocimiento (Small et al., 1997). Según distintas investigaciones, en fases preclínicas de la EA, es la evocación inmediata la que estaba especialmente alterada (Jacobs et al., 1995), o bien la evocación diferida (Petersen et al., 1999). Además, se ha considerado que la incapacidad de beneficiarse de las pistas semánticas durante el aprendizaje o la evocación se relaciona con una alta probabilidad de desarrollar EA entre sujetos con DCL (Tierney et al., 1996; Petersen et al., 1999). Algunos estudios, como el de Pillon, Deweer, Agid & Dubois (1993) han demostrado que los pacientes con EA obtienen escaso beneficio de las claves de recuperación, en comparación con pacientes que padecen otras patologías neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Huntington, para quienes tales claves son realmente eficaces.~~

1.10.2. Evaluación de la memoria.

Un dato que se recoge de las numerosas investigaciones sobre evaluación de la memoria en el envejecimiento es que, mientras que la alteración del recuerdo libre es un indicador bastante inespecífico, la alteración en el recuerdo facilitado parece

mostrarse como un “marcador” más específico de la presencia de EA preclínica. Para algunos investigadores, una menor sensibilidad a la codificación semántica constituye incluso una de las características del déficit mnésico de la EA (Tounsi et al., 1999).

La importancia de la evaluación de la memoria verbal episódica en el envejecimiento halla un buen motivo en su relevancia en el deterioro cognitivo y en el diagnóstico inicial de la enfermedad de Alzheimer. La secuencia y el orden temporal en que se alteran las funciones cognitivas superiores son claves importantes en el establecimiento del diagnóstico clínico (Bondi, Salmon & Kaszniak, 1996; Corey-Bloom et al., 1995). ~~Como se ha descrito anteriormente, entre las alteraciones cognitivas principales en los estadios iniciales de la enfermedad destaca una alteración de la memoria caracterizada por una deficitaria capacidad de aprender nuevo material y cierta dificultad para recordar información remota, y suele ser, además, el primer déficit intelectual percibido por las personas del entorno del paciente (Lishman, 1987). Recordemos que los test de memoria verbal episódica se encuentran entre los que, con mayor magnitud, distinguen a pacientes con enfermedad de Alzheimer de los controles (Zakzanis et al., 1999; Elias et al., 2000).~~

~~Los test de recuerdo y aprendizaje de listas de palabras ya eran ampliamente utilizados a finales del siglo XIX (Boake, 2000). Estos test constituyen una parte crítica de la evaluación de la memoria en la práctica clínica y experimental. Normalmente, son más exigentes que los test de recuerdo de historias, ya que la información verbal no está organizada semánticamente, por lo que se requiere de un mayor esfuerzo de procesamiento. A su vez, son pruebas muy sensibles a la detección de alteraciones mnésicas sutiles (Delis & Kramer, 2000).~~

Los test de aprendizaje de listas de palabras ofrecen una forma de evaluar la capacidad de *supraspan* (i.e., el número máximo de elementos que se pueden recordar de forma inmediata a su presentación de entre una cantidad superior a la que se supone que se puede retener en la memoria a corto plazo (Lezak, 1995; Lezak et al., 2004). El estudio de Trahan, Goethe y Larrabee (1989) mostró que, de una lista de 12 palabras, los adultos jóvenes (18-41 años) recordaban una media de 6; los del grupo de 54 a 65 años, una media de 5; los del grupo de 66 a 77 años, recordaban una media de entre 4 y 5, mientras que, los mayores de 78 años sólo retenían una media de 4. Los autores sugieren que se considere alterado aquél rendimiento inferior a 4 en menores de 54 años, y de 3 en mayores de esa edad.

Mientras que existe acuerdo general sobre la influencia de la edad en el rendimiento en los test de memoria, no está clara la influencia de la escolaridad. En algunos estudios hallan una influencia significativa, pero otros concluyen que no hay (Spreen &

Strauss, 1998; Strauss, Sherman & Spreen, 2006; Mitrushina, Boone & D'Elia, 1999, para una revisión).

1.11. Estudio de la atención en el envejecimiento y la demencia

1.11.1. Definición.

La atención es una función neuropsicológica que sirve de mecanismo de activación y funcionamiento de otros procesos mentales más complejos como la percepción, la memoria o el lenguaje, mediante operaciones de selección, distribución y mantenimiento de la actividad psicológica (López-Pousa, 2001; Leclercq, 2002).

La atención requiere de una serie de condiciones particulares para que la persona rinda en su vida cotidiana (Ruiz & Cansino, 2005). Por una parte, los determinantes externos son los que proceden del medio y posibilitan que el individuo mantenga la atención hacia los estímulo que se le proponen, es decir, depende del medio ambiente. ~~La potencia del estímulo permite que un sonido de gran intensidad sea capaz de atraer nuestra atención. Lo mismo sucede con los colores intensos con respecto a los tonos más suaves. Siempre que se presenta un cambio que modifica nuestro campo de percepción, nuestra mente es atrapada por los estímulos que modifican la situación de estabilidad, como es el movimiento. También se ha logrado descubrir que el tamaño posee menos atractivo que el cambio o que la potencia del estímulo. Por otro lado, un estímulo débil pero que se repite constantemente, puede llegar a tener un impacto de gran fuerza en la atención. Cuando un estímulo contrasta con los que le rodean, llama más la atención, así puede haber dos situaciones, el contraste por aparición, en la que el estímulo contrasta porque no estaba presente hasta ese momento, y el contraste por extinción, donde el contraste lo provoca el hecho de darse cuenta de que ya no está. Finalmente, los estímulos que se presentan deben estar organizados y jerarquizados, de manera que posibiliten recibir correctamente la información (Parasuraman, 1998; Kinsella, 1998).~~

Por otra parte, los determinantes internos o propios de la persona, son los que dependen del individuo, son propios de él y condicionan aún más, no sólo la capacidad y desarrollo de la atención, sino también su rendimiento. Los estímulos que provocan emociones de mayor intensidad tienden a atraer la atención del sujeto que los percibe. ~~El estado orgánico se relaciona con las pulsiones que experimenta el individuo al momento de recibir la estimulación (p.e. si una persona se encuentra sedienta, es seguro que le atraerán más intensamente los estímulos relacionados con la satisfacción de su necesidad). Los intereses se refieren a aquello que atrae la atención en función de los intereses que se tengan (p.e. un aficionado al alpinismo se sentirá fuertemente atraído por una vista de montañas nevadas, mientras que un biólogo será atrapado por la imagen de una especie en peligro de extinción). Así, la sugestión social~~

~~puede llegar a atraer la atención de otras personas por invitación, que es más que por simple imitación y el curso del pensamiento, independientemente de los intereses del individuo, por tanto, si se encuentra siguiendo ciertas ideas y un estímulo relacionado se le presenta en ese momento, este último captará su atención en forma inmediata (Fregoso & Gutiérrez, 2008).~~

En su clasificación podemos distinguir cuatro componentes (Téllez, 2002). La alerta como la capacidad de vigilancia o focalización que tiene el organismo para poder adaptarse y sobrevivir en un ambiente cambiante. Existen dos tipos, por una parte, la alerta fásica que es la capacidad de sobresalto que se encarga del encendido cortical de manera involuntaria cuando existe un estímulo potencialmente agresor, permite una respuesta fisiológica inmediata, y pone las demás capacidades intelectuales en marcha cuando el organismo las precisa y por otra, la alerta tónica que es la capacidad de activación que se encarga de prepararnos psicológicamente para la acción. Nos predispone para orientarnos mediante un control voluntario. La atención selectiva, es la capacidad que nos permite seleccionar voluntariamente e integrar estímulos específicos o imágenes mentales concretas. Es el componente que nos permite categorizar las cosas y realizar un adecuado tratamiento de la información. La atención sostenida es la capacidad de concentración que nos permite mantener el foco de la atención, resistiendo el incremento de fatiga a pesar del esfuerzo y de las condiciones de interferencia y distractibilidad. Es un mecanismo complejo que implica la interacción de aspectos motivacionales más que cognitivo y la atención dividida es la capacidad que nos permite alternar entre dos o más focos de atención. Puede ser entre dos estímulos diferentes, o entre un estímulo y una imagen mental (Van Zomeren & Brouwer, 1994).

El término atención, no se refiere a una entidad unitaria, sino que engloba diversas concepciones y mecanismos (Moray, 1969; Posner & Boies, 1971; Donchin, 1984; Schneider, Dumais & Shiffin, 1984; Van Zomeren & Brouwer, 1992; Cohen, 1993). La atención no se puede reducir únicamente a una definición y a una estructura anatómica o evaluarse con un solo test o prueba. Hay que considerar la atención como un proceso o capacidad multidimensional, cuyos diferentes componentes pueden ser sensibles a diferentes agentes (Ríos-Lago, Muñoz & Paúl, 2007). Se habla de atención selectiva, de la capacidad de dividir la atención y de aspectos intensivos del mantenimiento de la atención como la atención sostenida y la vigilancia. Recientemente se habla de la atención como mecanismos de control de la ejecución, y a la especificidad de mecanismos como los de enfoque, movimiento y desenganche de la atención en el espacio visual (García-Ogueta, 2001).

~~Además, otro motivo para abordar la atención en la EA plantea la cuestión de qué componente de la atención debe considerarse. Por tanto, debe considerarse de forma clara y precisa qué componentes de la atención se van a estudiar.~~

Uno de los modelos teóricos que propone la existencia de componentes atencionales y que ha sido de gran utilidad en el área clínica, es el propuesto por Sohlberg y Mateer (2001). Consideran la atención como una capacidad cognitiva multidimensional, compuesta por los siguientes componentes organizados jerárquicamente: atención enfocada, atención sostenida, atención selectiva, atención alternante y atención dividida. En fases más avanzadas todos los componentes de la atención quedan alterados en algún grado. Por otra parte, es posible dividir esta capacidad cognitiva en componentes que parecen representar funciones diferentes y han sido estudiadas tradicionalmente también de forma diferente. Pero esta división es artificial, ya que la atención es una capacidad compleja donde entran en funcionamiento los distintos componentes de forma simultánea en alguna tarea y es difícil delimitarlas (McDowd & Shaw, 2000).

Complementario al modelo anterior, se puede considerar que desde la perspectiva del procesamiento de la información, la teoría de la velocidad de procesamiento (Salthouse, 2016), señala que la velocidad de procesamiento podría estar afectando de forma significativa a los diferentes procesos cognitivos (entre ellos la atención)(Raz, 2000). Este efecto no es constante en todas las tareas cognitivas, sino que se incrementa con la complejidad de las tareas, debido a los cambios neurodegenerativos de envejecimiento, llamándose efecto de complejidad (Kok, 2000; Salthouse, 2000). Otras teorías relacionadas con el déficit en los mecanismos de control ejecutivo, como el control inhibitorio (Hasher & Zacks, 1988; Hasher, Tonev & Lustig, 2001), señalan que la mayoría de las tareas cognitivas requieren una adecuada inhibición eficiente de la información irrelevante para su adecuada ejecución. Así, el envejecimiento lo relacionan con una alteración progresiva de la capacidad para inhibir de forma efectiva dicha información.

Hay que destacar que las investigaciones sobre el tema de estudio, en relación a los déficits cognitivos en pacientes con EA en fase leve, apuntaban que los aspectos de la atención más básicos, como atención focalizada y sostenida, están relativamente preservados hasta etapas finales de la enfermedad. Sin embargo, la atención selectiva (especialmente en la modalidad visual), la atención dividida y la capacidad para inhibir la información no relevante están afectadas en los primeros momentos de manifestación clínica de la enfermedad (López, Fernández & Delgado, 2002).

Algunas investigaciones sostienen que, en la EA el deterioro más claro que se producía era el uso de la atención para supervisar la acción, se mantenía la capacidad de

atención focalizada. Por otra parte, la atención selectiva se veía afectada cuando el paciente tenía que inhibir una respuesta automática o sobreaprendida (Amieva et al., 2004). La lentitud cognitiva que se producía en estos pacientes afectaba a la posibilidad de compatibilizar la ejecución de diversas tareas o estímulos, de esta forma se afectaba la atención dividida (Cherry & Buckwalter, 2002). Respecto a la atención sostenida hay poca investigación (García-Ogueta, 2001), pero existen estudios que hacen alusión a que la atención dividida y selectiva son más vulnerables que la atención sostenida en la EA (Perry, Watson, & Hodges, 2000; Fernandez-Duque & Black, 2008).

1.11.2. Evaluación de la atención.

~~Surge la complejidad anatómica, funcional y conceptual de la atención, puesto que para lo que unos autores es evaluación de la atención (Sohlberg & Mateer, 1987; Sturm et al., 1997) para otros se trata de funciones ejecutivas (Crawford, 1998). En una revisión, se encontró 25 medidas diferentes de atención, 15 para la memoria y más de 20 para las funciones ejecutivas. Lo curioso es que algunas de estas medidas que aportaban información sobre distintos procesos cognitivos eran en realidad las mismas (Morris, 1996). Pero esto no es algo que se pueda atribuir al proceso de evaluación en sí mismo, sino que constituye el resultado de una complejidad teórica y terminológica que no está bien resuelta.~~

~~Por tanto, teniendo en cuenta que la atención es uno de los temas clásicos de estudio respecto al envejecimiento cognitivo y procesos demenciales, es así uno de los más estudiados desde el modelo del procesamiento de la información según las revisiones que se han hecho sobre el tema (Hartley, 1992; McDowd & Shaw, 2000). En todas estas revisiones se adopta la perspectiva funcional de la atención. Según este constructo es posible dividirlo en componentes separables que parecen representar funciones diferentes y han sido estudiadas tradicionalmente también de forma diferente. Aún así, se sabe que esta división es, en cierta medida artificial ya que, especialmente en una tarea compleja, las diferentes funciones atencionales entran en juego simultáneamente y resulta difícil delimitarlas. Siendo la atención focalizada, sostenida, selectiva y dividida las más estudiadas (McDowd & Shaw, 2000).~~

La elección de un modelo de evaluación debe proporcionar un esquema claro que oriente el proceso rehabilitador. En este sentido, el modelo clínico de atención (Sohlberg & Mateer, 1987; Sohlberg & Mateer, 2001), elaborado a partir de la observación de los pacientes con daño cerebral en distintos niveles de recuperación, aporta un claro esquema que se muestra útil para el trabajo en la clínica con pacientes con enfermedad de Alzheimer.

La evaluación clínica de la atención normalmente se realiza a partir de tres fuentes de información (Cohen, 1993). Tests psicométricos (diseñados para valorar otros procesos cognitivos y que de forma indirecta evalúan la atención), pruebas neuropsicológicas (diseñadas específicamente para la evaluación de la atención) y observación directa de la conducta del paciente. Pero, además, es preciso tener en cuenta la información relacionada con las repercusiones de los distintos déficits en la vida cotidiana como, por ejemplo, la que proporcionan los autoinformes del paciente, familiares y cuidadores. Esta información puede modificar la interpretación de los resultados obtenidos en la evaluación y el posterior abordaje. Por último, deben incluirse pruebas que evalúen la adaptación del sujeto en contextos ecológicamente válidos y generalizables a la vida real. En esta línea, se puede mencionar el test de atención cotidiana (Robertson, 1994).

La mayoría de las pruebas neuropsicológicas empleadas en la evaluación de la memoria y atención son multifactoriales. Realmente es muy complicado elaborar pruebas que evalúen una función cognitiva “pura”, sin estar mezclada con otras funciones. Así que, estas constituyen un pre-requisito y esenciales de otras funciones cognitivas. En este trabajo se utilizaron pruebas de papel y lápiz para evaluar los distintos componentes de la memoria y atención (se describen en el apartado de instrumentos del método), para así homogenizar los resultados en cuanto a forma de ejecución, evitando bajos acuerdos entre pruebas para evaluar memoria y atención con ordenadores y papel y lápiz (Rodríguez-Artacho et al., 2011).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

Los ancianos institucionalizados generalmente adolecen de baja exposición a la luz natural o bien están expuestos a luz artificial de baja intensidad. Este hecho, junto a la pérdida fisiológica de la sensibilidad retiniana o la disminución del diámetro pupilar (miosis) durante la vejez, produce con frecuencia una falta de sincronización del reloj circadiano del anciano con el entorno. Si bien el ciclo luz-oscuridad es uno de los más potentes sincronizadores o zeitgebers, hay otros sincronizadores como el ejercicio físico o la actividad social que con frecuencia están disminuidos en la vejez. Esta falta de acoplamiento del reloj circadiano con el ciclo luz-oscuridad favorece la aparición de la cronodisrupción, alteración del orden temporal interno de los ritmos circadianos (falta de ajuste, consolidación y sincronización de los ritmos circadianos) con las consecuentes alteraciones en el ritmo sueño-vigilia y la temperatura. Se ha demostrado que la luz incidente natural y la luz artificial brillante (aplicación de TLB) puede ejercer potentes efectos sobre la sincronización del ritmo circadiano en ancianos. Cabe esperar que la intensidad lumínica a la que están expuestos los ancianos afecte a aquellos parámetros que participan en la consolidación de los ritmos circadianos, atenuando la aparición de cronodisrupción.

A diferencia de la mayoría de estudios de análisis de los ritmos circadianos bajo condiciones estables de laboratorio, la presente tesis lo analiza en condiciones naturales. A la vez, puede contribuir a sentar las bases para la mejora en el diseño de futuros centros para la gente mayor. Además, constituye un trabajo innovador al haber pocos estudios que incidan en la importancia de la exposición a la luz en centros de mayores.

Como objetivo principal, esta tesis pretende analizar los efectos de la luz incidente en la atenuación de la cronodisrupción en personas mayores institucionalizados.

Los objetivos específicos son:

1. Evaluar la efectividad de la luz incidente natural sobre el ajuste y consolidación de los ritmos circadianos en personas mayores Institucionalizadas, considerando la arquitectura y el contraste luz y oscuridad.
2. Evaluar la efectividad de la aplicación de TLB en la mejora de las variables fisiológicas circadianas, variables cognitivas, funcional, clínicas y de salud en personas mayores Institucionalizadas.

3. MÉTODO.

3.1. Participantes.

En los diferentes estudios que componen esta tesis se evaluaron a 93 ancianos de ambos sexos, institucionalizados y con una media de edad de 78,6 (rango de 70 a 90 años), diagnosticados de DCL a demencia moderada por su neurólogo de referencia y en base a los criterios establecidos mediante el Mini-Mental State Examination (MMSE) (Tabla 2). Los sujetos estaban institucionalizados en diferentes centros, pero con pautas de actividad y horarios similares.

Para la elección de los sujetos de estudio, se establecieron los siguientes criterios de selección, que permitía la inclusión y exclusión de los participantes:

Criterios de inclusión:

- Sujetos mayores de 65 años e institucionalizados.
- Sujetos con diagnóstico de DCL a demencia moderada.
- Sujetos con agudeza visual y auditiva conservadas o que usaran audífonos y lentes para compensar los déficits.

Criterios de exclusión:

- Sujetos que estuvieran participando en algún ensayo clínico
- 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 orgánicas, neurológicas y/o psiquiátricas que les dificultara la participación.

Las diferentes instituciones donde se seleccionaron los sujetos tienen como objetivo ofrecer un espacio específico de apoyo preventivo y especializado a las personas mayores con deterioro cognitivo de leve a severo mediante los programas de actividades de estimulación cognitiva, funcional, social y afectiva para optimizar la calidad de vida y bienestar de los mayores y sus familias, y así viene especificado en sus líneas de actuación.

Clasificación	Rango Puntuación MMSE
Deterioro Cognitivo Leve (DCL)	21 a 25
Deterioro Cognitivo Moderado (Demencia Leve)	17 a 20
Deterioro Cognitivo Moderadamente Grave (Demencia Moderada)	11 a 16

Tabla 2. Criterio diagnóstico de DCL a demencia moderada según rango MMSE (Eisdorfer & Cohen, 1992).

Todos los participantes en este estudio y/o familiares o tutores, fueron informados previamente sobre el propósito y los procedimientos que se iban a utilizar. Posteriormente firmaron un Consentimiento Informado con el modelo adaptado del Comité de Ética de la Investigación de les Illes Balears (CEI-IB), puntualizando que, aunque firmaran el consentimiento informado, podían, de forma voluntaria abandonar el estudio en cualquier momento. Todos los datos recogidos (cuestionarios, valoraciones, 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 por el CEI-IB (IB/1409/10 PI).

3.2. Instituciones.

Los sujetos de los distintos estudios estaban institucionalizados en un centro de día y en dos residencias que pertenecían al ámbito público y privado-concertado, todas ellas situadas en la Isla de Mallorca (latitud: ~ 40°N).

Las políticas generales y sanitarias de todas las instituciones eran similares durante el tiempo de vigilia, con rutinas y pautas de actuación iguales, con cuidadores bien entrenados y experimentados, con larga trayectoria profesional, y con una atención médica similar.

3.3. Instrumentos.

3.3.1. Terapia de Luz Brillante (TLB).

En la aplicación de TLB se utilizaron emisores de luz polivalente OSAL-LUM® de Yanche, S.L. (modelo 255HFDIM) junto con otros emisores que formaban parte de un montaje ideado expresamente por Cronobiotech (Biological Rhythms Technologies) para adaptarse a una mesa de trabajo (Figura 11) lo que permitía la aplicación de luz brillante en una intensidad de alrededor de 10000 lux.



Figura 11. Diseño utilizado para la aplicación de TLB.

3.3.2. Análisis de las variables fisiológicas circadianas.

El eje central de esta tesis ha sido estudiar y medir el funcionamiento del reloj circadiano humano, lo cual reviste una gran dificultad. Una forma eficaz es la de estudiar aquellos parámetros o variables cuyos ritmos se pueden registrar y medir fácilmente por largos períodos de tiempo, constituyendo ritmos marcadores de evaluación del sistema circadiano (Hofstra & Weerd, 2008a; Ortiz-Tudela et al., 2014). Estas variables, entre otras, son los niveles de melatonina, la actividad motora, la temperatura corporal y la intensidad de luz de exposición. Para analizar dichos ritmos se contó con diferentes sensores que registran y almacenan los datos correspondientes a los parámetros circadianos (Ortiz-Tudela et al, 2010). Entre ellos, están los actímetros de brazo (Hobo G Acceleration Data Logger) para medir actividad, sensor iButton (Thermochron iButton, Maxim) para colocar en la muñeca y medir la temperatura periférica y sensores de luz (Hobo Light Data Loggers), a modo de colgante para medir la intensidad de luz recibida (Figura 12).

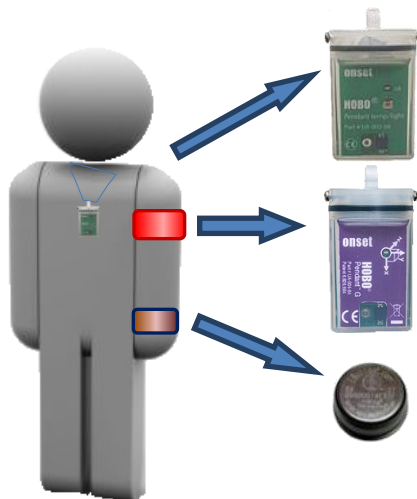


Figura 12. Esquema de los sensores empleados para la determinación de los diferentes parámetros actividad (brazo), temperatura periférica (muñeca) y luz (colgante en el cuello).

Estos sensores han sido validados previamente por registros de sueño de adultos jóvenes, y se consideran fiables para la evaluación de la ritmicidad circadiana. Son instrumentos no invasivos y pueden ser utilizados para medir los ritmos circadianos de las variables relacionadas con el ritmo sueño-vigilia, en condiciones basales y patológicas y como un índice para establecer y seguir los efectos de la cronoterapia en sujetos en condiciones normales en su vida cotidiana (Ortiz-Tudela, 2010; Sarabia, 2008).

- Registro de actividad motora

Los actímetros de brazo (Actiwatch Cambridge Neurotechnology Ltd.) registran la actividad continua de los sujetos (brazo no dominante). Se ha demostrado que la actigrafía es un registro potente y útil para el estudio del sueño, resultando un buen sustituto de otras metodologías como la polisomnografía (Ortiz-Tudela et al., 2010).

- Registro de temperatura

La temperatura corporal es otro de los ritmos marcadores de evaluación el sistema circadiano y el ritmo sueño-vigilia. Evaluar la temperatura corporal central (TCC) es difícil sin emplear métodos invasivos. Es más asequible y menos invasivo medir la temperatura periférica de la piel (TP). El ritmo de TP presenta un patrón casi inverso de la TCC, valores altos por la noche y valores diurnos bajos con un punto de inflexión coincidiendo con el momento del despertar, junto con la luz, es uno de los ritmos marcadores más importantes, por tanto, es un buen indicador de la fase en la que se encuentra su sistema circadiano. El registro de temperatura se realizó mediante un sensor “iButton” (chip insertado en una cápsula) colocado en las muñecas de los

sujetos (brazo no dominante). El iButton que se utilizó es el DS1921/H (MAXIM Innovation delivered) que permite el registro continuo de temperatura y la grabación posterior de los datos.

- Registro de la exposición a la luz

Los sensores de luz (Light Data Loggers UA-002-64, Onset Computer, Bourne, Massachusetts, EE.UU.) se utilizaron tanto para medir la intensidad de luz incidente en las diversas salas y habitaciones de cada una de las instituciones, como la intensidad de luz recibida por los sujetos. En el primer caso, el sensor se colocaba en el techo, en la parte central de las distintas dependencias, dormitorios y espacios comunes cerrados y abiertos a una altitud de \sim 200 cm del suelo. En el segundo caso, los sujetos llevaban los mismos sensores a modo de colgantes sobre la ropa durante el tiempo de vigilia y sobre la mesa de cabecera durante el sueño (Figura 12). De acuerdo con las especificaciones del fabricante, los registradores de datos tienen un rango de medición comprendido entre 0 y 320.000 lx, (Martínez-Nicolas et al., 2011). Para el estudio, los sensores fueron programados para muestrear la iluminación cada 10 minutos durante los días que duraba el estudio. Para el análisis de los resultados se tuvo en cuenta los datos de luz durante el día, en las salas comunes, comedores y terrazas; y los datos de luz de noche en las habitaciones. Para determinar los períodos de día y de noche se tuvo en cuenta los horarios de las residencias (de 7:00h-20:50, período diurno y de 21:00 a 6:50h, periodo nocturno).

- Análisis de los niveles de Melatonina en Orina

En uno de los estudios piloto (estudio 2) se evaluaron los niveles de melatonina en orina, a partir de la excreción de su metabolito. Se consideró el siguiente procedimiento:

a) Recogida, tratamiento y conservación de las muestras:

La recogida de muestras se llevó a cabo gracias a la colaboración de los sujetos y familiares de éstos, a los que se pidió que recogieran las muestras de orina, una el miércoles y otra el viernes, de la primera micción de la mañana durante las tres semanas de estudio. El hecho de seleccionar la primera orina de la mañana se debe a que recoge la secreción nocturna (23:00 a 07:00 horas), donde la concentración de 6-sulfatoximelatonina es mayor y sirve para la estimación de las ratios totales de la secreción de melatonina (Mahlberg et al., 2006). Además, haber restringido la recogida a una sola muestra nocturna hizo que el procedimiento fuera menos complicado por los sujetos o familiares que les ayudaron.

Se decidió recolectar dos muestras de orina por semana, la del tercer y quinto día, ya que el efecto del descanso durante el fin de semana afectaba negativamente a los resultados de los ritmos circadianos de los sujetos porque rompían con sus rutinas diarias. Al tercer y quinto día se suponía que los sujetos habían podido restablecer su rutina semanal.

Siendo así, los sujetos llevaban las muestras al centro de día, donde se guardaban en frío (5 °C). Posteriormente, las muestras se llevaban al laboratorio de fisiología animal de la Universitat de les Illes Balears (UIB) donde se filtraban y se conservaban las alícuotas a -20 °C, siempre procurando que las condiciones lumínicas del laboratorio fueran bajas y que la luz no incidiera directamente sobre las muestras. Las muestras de orina se filtraron empleando eppendorfs de 1,5 ml y unos filtros de jeringa de 0,45 µm (Millipore LCR (Hydrophilic PTFE) Membrana, 0,45 pore size, tipo LH, volumen 1 mL. Catálogo No. SLLHR04NL). Posteriormente se centrifuga el filtrado a 18000 g, 15 min. a 4 °C, empleando una centrífuga (Biocat 22 R Orto Alresa) cogiendo el sobrenadante y conservando las alícuotas a -20 °C.

b) Ensayo bioquímico:

Las concentraciones de sulfato de melatonina en orina (6-sulfatoximetatonina, o aMT6s) fueron medidos usando un kit de ELISA (cat. No. RE54031) de IBL-Hamburg (Hamburgo, Alemania). El procedimiento del ensayo sigue el principio básico de un ELISA competitivo: la competición entre sulfato de melatonina conjugado con peroxidasa de rábano picante y el sulfato de la melatonina en la muestra para un número fijo de sitios de unión de anticuerpos. La cantidad de complejos de anticuerpos sulfato de melatonina unida a la placa de microtitulación es inversamente proporcional a la concentración de sulfato de melatonina de la muestra. Después de 2 horas de incubación, las moléculas de sulfato de melatonina no fijadas se eliminan por lavado, y las moléculas de sulfato-peroxidasa de melatonina unida se determinan usando tetrametilbencidina (TMB) como sustrato de membrana (HRP). La lectura en la densidad óptica a 450 nm se realiza con un lector de placas de microtitulación (Mahlberg et al., 2006).

- Agenda Diaria de Sueño-Actividad (24 horas)

Para el registro de la calidad de sueño se utilizaron las agendas que cumplimentaban los sujetos estudiados o el familiar/cuidador en caso que el anciano no pudiera hacerlo (Figura 13). En la agenda se describían las horas de los períodos de sueño y actividad durante el período experimental. En la agenda también se anotaban interrupciones importantes del sueño y los periodos de sueño diurno (siestas) si se producían.

FECHA:

0:00	1:00	2:00	3:00	4:00	5:00	6:00	7:00	8:00	9:00	10:00	11:00

12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00	21:00	22:00	23:00

Comentarios:

|

Figura 13. Agenda de sueño. Muestra de una de las hojas de la agenda de sueño utilizada durante el estudio.

- Calidad de sueño

Para analizar la calidad de sueño, se utilizó el Cuestionario Oviedo de Sueño (COS) (Bobes García et al., 2000). Consiste en una breve entrevista semiestructurada de ayuda diagnóstica para los trastornos del sueño de tipo insomnio e hipersomnia según los criterios DSM-IV y CIE-10 (Bobes et al., 1998). Su versión final está constituida por 15 ítems, 13 de los cuales se agrupan en 3 escalas categoriales o diagnósticas: satisfacción subjetiva de sueño (1 ítem), insomnio (9 ítems), e hipersomnia (3 ítems). Todos los ítems se responden mediante una escala tipo Likert (el primer ítem con 7 opciones de respuesta y el resto con 5), una respuesta de 5 (7 en el ítem 1) indica el mayor deterioro y una respuesta de 1 el menor.

Además, la escala de insomnio es también dimensional y proporciona información sobre la gravedad del insomnio en el caso de que esté presente. La puntuación en esta escala oscila entre 9 y 45 (a mayor puntuación mayor gravedad). Los 2 ítems restantes proporcionan al clínico información adicional sobre la posible existencia de parasomnias y trastornos de tipo orgánicos, y sobre el tipo y frecuencia de uso de cualquier tipo de ayuda para dormir (fármacos, infusiones, etc.).

3.3.3. Evaluación Neuropsicológica.

Para ello, se utilizaron diferentes escalas y cuestionarios:

- Para la valoración global del estado cognitivo se utilizó el Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein, 1975). Se trata de un test de cribado del grado de

deterioro cognitivo y de demencias, útil también en el seguimiento evolutivo de las mismas. Existen dos versiones, de 30 y 35 puntos respectivamente, siendo las de 30 puntos un instrumento más útil para comparaciones internacionales, y además es la única versión autorizada actualmente por los titulares de los derechos de Copyright. En realidad no es una prueba de examen inicial, sino que se emplea de forma habitual tanto en las baterías de test neuropsicológicos breves como en los protocolos amplios de evaluación en demencia. Tanto en una versión como en la otra los ítems están agrupados en 5 apartados que comprueban orientación, memoria de fijación, concentración y cálculo, recuerdo diferido, y lenguaje y construcción. La puntuación máxima a obtener es de 30 puntos. Se acepta que existe deterioro cognitivo si el paciente obtiene una puntuación menor de 24 puntos en mayores de 65 años de edad, o menor de 26 puntos si la persona tiene 65 años o menos (Blesa et al., 2001; Fontán-Scheitler & Lorenzo-Otero, 2004).

- Una vez obtenida la valoración global del estado cognitivo, se utilizó el Global Deterioration Scale (GDS) (Reisberg et al., 1982) para analizar el grado de deterioro global, como escala clínica evolutiva más utilizada. La escala utiliza la siguiente clasificación: los sujetos con GDS 1 y 2 no presentan deterioro cognitivo o presentan algún déficit asociado a la edad en un rango de puntuación en MMSE de 24-30. Los sujetos con GDS 3 están en fase leve de EA en un rango de puntuación en MMSE de 19-24. Los sujetos con GDS 4 están en fase moderada de EA en un rango de puntuación en MMSE de 10-19 (Tabla 3).

Características clínico-evolutivas según el Grado de Deterioro Global (GDS)
<p><u>GDS 1: Sin deterioro cognitivo/normalidad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - No hay quejas subjetivas de pérdida de memoria - No se aprecian déficit de memoria en la entrevista clínica
<p><u>GDS 2: Deterioro cognitivo muy Leve/Olvido benigno senil</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hay quejas subjetivas de pérdida de memoria, más frecuentemente en las siguientes áreas: <ul style="list-style-type: none"> · Olvidos del lugar donde ha dejado objetos familiares · Olvido de nombres familiares · No hay evidencia objetiva de déficit de memoria en la entrevista clínica. · No hay déficit objetivo en el trabajo ni en situaciones sociales. · Actitud apropiada respecto a su sintomatología.
<p><u>GDS 3: Deterioro cognitivo leve/compatible con Enfermedad de Alzheimer Incipiente</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Primeros déficits claros. Manifestaciones en más de una de las siguientes áreas: <ul style="list-style-type: none"> · Suele perderse cuando viaja a sitios desconocidos · Se evidencia su bajo rendimiento laboral · Se hace evidente la pérdida de palabras y nombres · Retiene relativamente poco material al leer un párrafo de un libro · Demuestra una disminución en el recuerdo de nombres de personas que acaba de conocer. · Pierde o extravía objetos de valor · En la exploración clínica puede evidenciarse un déficit de concentración

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

- Evidencia objetiva de déficit de memoria que se pone de manifiesto en una entrevista exhaustiva.
- Disminución del rendimiento en las áreas laboral y social.
- Empieza a negar los déficits.
- Estos síntomas van acompañados de ansiedad.

Nota: Si el deterioro cognitivo leve solamente presenta alteración de memoria demostrada: Deterioro cognitivo leve amnésico. Si presenta otras funciones alteradas con o sin alteración amnésica: Deterioro cognitivo leve global. Si los déficits son progresivos: demencia inicial.

GDS 4: Deterioro cognitivo moderado/demencia leve

- Defectos claramente definidos en una entrevista clínica cuidadosa en las áreas siguientes:
 - Conocimiento disminuido de los acontecimientos actuales y recientes.
 - El paciente puede presentar déficit en el recuerdo de su propia historia personal.
 - Defecto de concentración detectada en la sustracción seriada de sietes.
 - Capacidad disminuida para viajes, finanzas, etc.
- Frecuentemente no hay defectos en las áreas siguientes:
 - Orientación en tiempo y persona.
 - Reconocimiento de personas y caras familiares.
 - Capacidad de desplazarse a lugares familiares.
- Incapacidad para realizar tareas complejas.
- La negación es el mecanismo de defensa dominante.
- Disminución del afecto y abandono en las situaciones más exigentes.

GDS-5, defecto cognitivo moderado-grave/demencia moderada

- El paciente no puede sobrevivir mucho tiempo sin alguna asistencia.
- No recuerda datos relevantes de su vida actual: su dirección o teléfono de muchos años, los nombres de familiares próximos (como los nietos), el nombre de la escuela, etc.
- Es frecuente cierta desorientación en tiempo (fecha, día de la semana, estación, etc.) o en lugar.
- Una persona con educación formal puede tener dificultad contando hacia atrás desde 40 de cuatro en cuatro, o desde 20 de dos en dos.
- Mantiene el conocimiento de muchos de los hechos de mayor interés concernientes a sí mismo y a otros.
- Invariablemente sabe su nombre, y generalmente el de su esposa e hijos.
- No requiere asistencia en el aseo ni en la comida, pero puede tener cierta dificultad en la elección de vestimenta adecuada.

GDS-6, defecto cognitivo grave/Demencia moderadamente grave

- Ocasionalmente puede olvidar el nombre de la esposa, de la que, por otra parte, depende totalmente para sobrevivir.
- Desconoce los acontecimientos y experiencias recientes de su vida.
- Mantiene cierto conocimiento de su vida pasada, pero muy fragmentario.
- Generalmente desconoce su entorno, el año, la estación, etc.
- Puede ser incapaz de contar desde 10 hacia atrás, y a veces hacia adelante.
- Requiere cierta asistencia en las actividades cotidianas.
- Puede tener incontinencia o requerir ayuda para desplazarse, pero puede ir a lugares familiares.
- El ritmo diurno está frecuentemente alterado y casi siempre recuerda su nombre.
- Frecuentemente sigue siendo capaz de distinguir entre las personas familiares y no familiares de su entorno.
- Cambios emocionales y de personalidad bastante variables, como:
 - Conducta delirante: puede acusar de impostora a su esposa, o hablar con personas inexistentes, o con su imagen en el espejo.
 - Síntomas obsesivos, como actividades repetitivas de limpieza.
 - Síntomas de ansiedad, agitación e incluso conducta violenta, previamente inexistente.
 - Abulia cognitiva, pérdida de deseos, falta de elaboración de un pensamiento para

determinar un curso de acción propositivo.
<u>GDS-7, defecto cognitivo muy grave/Demencia grave</u>
<ul style="list-style-type: none"> - Pérdida progresiva de las capacidades verbales. Inicialmente se pueden verbalizar palabras y frases muy circunscritas; en las últimas fases no hay lenguaje, únicamente gruñidos. - Incontinencia urinaria. Requiere asistencia en el aseo y en la alimentación. - Se van perdiendo las habilidades psicomotoras básicas, como la deambulación. - El cerebro es incapaz de decir al cuerpo lo que ha de hacer. - Frecuentemente aparecen signos y síntomas neurológicos generalizados y corticales.

Tabla 3. Escala de Deterioro Global (Reisberg et al., 1982).

-Para evaluar los diferentes aspectos de las funciones amnésicas se utilizó la Escala de Memoria de Wechsler (WMS) (Wechsler, 1945, 1997). Permite determinar la modalidad de las aferencias afectadas, así como el defecto semiológico de memoria. En el presente trabajo se utilizó para evaluar memoria inmediata, memoria diferida, y memoria de trabajo, así también, aprendizaje y reconocimiento mediante la lista de palabras. Es un instrumento que consta de 11 subtest: 6 subtest son los principales (memoria lógica, pares asociados verbales, caras, dibujos familiares, secuencias de número y letras y series espaciales), y 5 son considerados opcionales (información y orientación, lista de palabras, series de dígitos, reproducción visual y control mental). Recientemente se ha publicado la versión española del WMS-III (TEA Ediciones, 2004). Los datos normativos españoles se han elaborado a partir de una muestra de casi 900 sujetos de edades comprendidas entre los 16 y 90 años, con el objetivo de incrementar la sensibilidad de los distintos subtest, se han bajado los suelos y se han elevado los techos de dificultad. El sistema de corrección permite la obtención de puntuaciones escalares, índices, centiles e intervalos de confianza, a fin de poder establecer una interpretación más flexible. Se incluye una herramienta (infoWMS-III) que facilita la corrección de protocolos, generando una salida por impresora consistente en dos páginas con toda la información proporcionada por la WMS-III. Lo debe administrar personal con experiencia y conocimientos de neuropsicología y de los procesos amnésicos ya que el sistema de valoración es complejo. El tiempo de administración es de 30-35 minutos para los 6 subtest principales y 30 minutos más para los 5 subtest opcionales.

Los resultados estadísticos verifican que la WMS-III presenta una estructura factorial de tres factores (verbal, visual y memoria de trabajo) (Price et al., 2002).

- Para evaluar la velocidad de búsqueda visual, de atención sostenida, de flexibilidad mental y función motora se utilizó el Trail Making Test (TMT) (Partington & Leiter, 1949). La prueba consta de dos partes: una parte A y una segunda parte B de mayor complejidad.

La Parte A: El examinador coloca delante del paciente la lámina que sirve para ejemplificar la tarea y le proporciona un lápiz. Las instrucciones serían las siguientes:

“En esta hoja hay una serie de números. Debes comenzar por el círculo que contiene el número uno y dibujar una línea que una el uno con el número dos y éste con el número tres, y así hasta que llegue al círculo que pone final. Dibuje las líneas tan rápido como pueda y procure no levantar el lápiz del papel. ¿Preparado? ¡Puede comenzar!”

Si el paciente comete algún error en esta lámina de ejemplo, se le explica nuevamente la tarea y se le pide que continúe desde el último círculo completado correctamente en la secuencia. En el caso de que no pueda completar esta primera fase, se toma la mano del paciente y se le guía con el lápiz y después se borra el trazado. A continuación, se le dice que lo intente él mismo. Si es incapaz de llevar a cabo esta fase de prueba se abandonará el test. Sin embargo, cuando el paciente completa con éxito esta fase, se le presenta la parte B del test, indicándole que ahora hay números que van desde el 1 hasta el 25 y que la tarea es la misma que antes. Se le pide igualmente rapidez en su ejecución. Se registra el tiempo que tarda en realizar la tarea. Si durante la misma comete un error se lo hacemos notar (sin parar el tiempo) y que continúe desde el último número alcanzado correctamente.

- La evaluación de la atención selectiva se llevó a cabo con el Comprehensive Trail Making Test (CTMT-3) (Reynolds, 2002). Es una prueba de velocidad de búsqueda visual, de atención, de flexibilidad mental y función motora. La prueba consta de dos partes: una parte A y una segunda parte B de mayor complejidad. La forma de administración es igual que el TMT-A con la peculiaridad que ahora aparecen unos círculos con símbolos con el objetivo de que los ignoren y sólo centren la atención de forma selectiva a la tarea de trazar las líneas de forma ordinal con los números rodeados por un círculo. Principalmente se evaluará el tiempo que tarda en realizar la tarea.

- Para la evaluación de la atención dividida y la resistencia a la interferencia, se utilizó el Test de Stroop (Stroop, 1935; Golden, 1994). Se utiliza en la detección de disfunciones cerebrales que afecta a la atención (Armengol & Gavanaugh, 2003), en concreto en relación a la atención selectiva (Sabri et al., 2001), la atención dividida (Mackin, 2002) y la distracción en general (Parkin, 1999). Ha sido aplicado a pacientes con Alzheimer (Bondi et al., 2002). Habitualmente se utiliza en la versión normalizada de papel y lápiz de 45 segundos, en la práctica clínica neuropsicológica (Golden, 1978). La tarea consistía en presentarles a los sujetos tres láminas, conteniendo cada una, 100 elementos distribuidos en cinco columnas de 20 elementos: La primera, contiene nombres de colores: rojo, verde y azul, impresos en tinta negra. La segunda lámina, formada por filas de X, impresas en colores distintos, rojo, verde y azul y por último, la tercera lámina, contiene nombres de colores: rojo, verde y azul, que se presentan impresos en un color distinto al que corresponde a la palabra escrita. Las hojas se colocan directamente frente al sujeto en una superficie plana y se lee las instrucciones.

Este instrumento nos ofrece una variable de interés denominada interferencia y que se obtiene de la siguiente forma:

Interferencia= palabra-color-palabra-color'
Palabra-color'= palabra*color/palabra + color

3.3.4. Evaluación de las variables clínicas de salud.

- El Geriatric Depression Scale (GDS) de 15 ítems (Shiekh & Yesavage, 1986) permitió evaluar el estado de ánimo en personas mayores. Se utilizó la versión de 15 ítems para evitar la fatiga (personas mayores de 65 años). El sujeto responde a una serie de cuestiones, con SI o NO, en un período de tiempo de 5 a 6 minutos, con una serie de puntuaciones asignadas. La escala de valoración califica de normal (de 0 a 5 puntos); probable depresión (de 6 a 9 puntos) y depresión establecida (puntuaciones >9). Se evaluó el estado de ánimo para eliminar la posibilidad que un estado de ánimo depresivo o probablemente depresivo pudiera interferir en los resultados de los demás instrumentos.

- Para valorar el estado depresivo se utilizó el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI) (Cummings et al., 1994). Permite evaluar las manifestaciones neuropsiquiátricas más frecuentes en las demencias y determinar, también, su frecuencia e intensidad de forma. Contiene un listado de 12 alteraciones neuropsiquiátricas (delirios, alucinaciones, agitación/agresión, etc.). Inicialmente se pregunta sobre la existencia del síntoma y, si la respuesta es positiva, se evalúa la frecuencia y la intensidad del mismo. También se pregunta sobre la molestia que produce en el cuidador. La versión usada en España ha sido realizada por Vilalta-Franch et al. (1999). La administración se lleva a cabo por personal clínico experto en entrevista con un cuidador o familiar y el tiempo de administración es de 15 minutos aproximadamente, pero dependerá del conocimiento del paciente y de que se use o no sistemáticamente la entrevista estructurada del inventario. Para la interpretación de las puntuaciones, en relación a la frecuencia: cada ítem se puntúa en una escala de frecuencia que va de 0 (inexistente) a 4 (muy frecuente o continuamente), para la gravedad: la puntuación máxima es de 144 puntos, se puntúa mediante una escala de 3 puntos: leve, moderado y grave. En cada variable se realiza el producto entre la frecuencia y la gravedad. La puntuación final es la suma de las puntuaciones parciales de cada ítem.

- El estado emocional se evaluó con la utilización del Sistema Internacional de Imágenes Afectivas IAPS (International Affective Picture System, Lang 1999)

juntamente con el Self-Assessment Manikin-SAM. El IAPS contiene un total de 835 imágenes. Para llevar a cabo el estudio, se seleccionaron 30 imágenes, 16 de contenido positivo y 14 de contenido negativo seleccionadas al azar. Para presentar y valorar las imágenes, el sujeto debía sentarse delante de un monitor (donde se exhibían), en una habitación, con una luz tenue y aislada de ruidos. Las imágenes se presentaban una detrás de otra mezclando imágenes positivas y negativas, dejando 5 segundos para la proyección de la imagen y un máximo de 15 para evaluarla seguidamente en sus tres dimensiones: *valencia afectiva* (agradable-desagradable), *arousal* (activación-relajación) y *dominancia* (control de estado-no control del estado) mediante el maniquí SAM, Maniquí de Autoevaluación (Self-Assessment Manikin - SAM) (Figura 13).

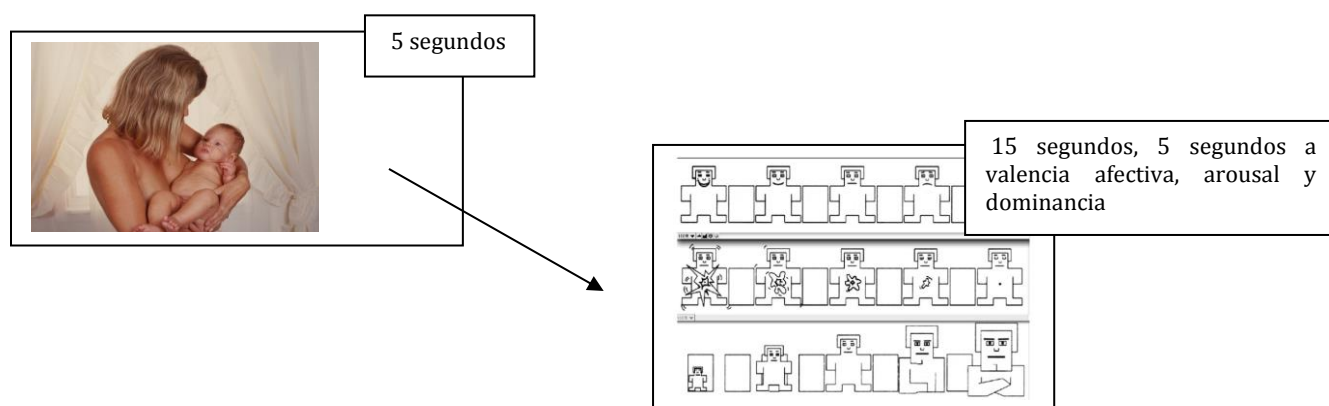


Figura 14. Ejemplo de la estructura, secuencia y tiempo de presentación de un ensayo del IAPS y SAM.

- La evaluación de la calidad de vida en relación al estado de salud se llevó a cabo con el Cuestionario European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) (The Euro-Quol Group, 1990). Está compuesto por tres partes (Herdman, Badia y Berra, 2001). La primera permite al encuestado definir el estado de salud según el sistema de clasificación multiatributo EQ-5D, compuesto por 5 dimensiones (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión), y en visual analógica graduada de 0 (peor estado de salud imaginable) a 100 (mejor estado de salud imaginable), que permite al individuo valorar el estado de salud y obtener un índice de utilidad de su CVRS dividiendo el valor señalado en la escala entre 100. La tercera parte recoge otros datos anónimos que permiten hacer una caracterización demográfica del grupo estudiado. Este instrumento, de gran aceptación internacional, está validado para diferentes contextos culturales, entre ellos el español (Badía et al., 1999) y pendiente de resultados del estudio NEURONORMA.ES. Cada una de ellas existen 3 niveles de gravedad (1, 2 o 3). Por ejemplo, el cuestionario de un individuo sin problemas de movilidad, cuidado personal ni para la realización de actividades cotidianas, pero con moderados dolor y ansiedad, vendría resumido como 11122. La segunda parte es una escala hace referencia al estado general de salud y ha de

responder si es mejor, igual o pero en relación a los últimos doce meses y finalmente la tercera parte está relacionado con el estado de salud en el día de hoy, a lo que ha de responder en una escala visual analógica con indicadores de 10 (mejor estado de salud imaginable) a = (pero estado de salud imaginable). Por lo tanto, se obtiene valores individuales de referencia en relación a 5 dimensiones, estado general de salud en respecto a los últimos 12 meses y estado de salud hoy. La administración puede ser autoaplicable, pero recomendable ante un profesional entrenado. Puede ser administrado tanto a pacientes como a la población general. El tiempo de administración es de 5-10 minutos. La EQ-5D es un instrumento de dominio público que puede usarse libremente excepto en los casos de interés comercial (p. ej., en el ensayo de un nuevo producto farmacológico). Es el único instrumento adaptado al español que produce un valor índice de calidad de vida para ser usado en estudios de coste-efectividad.

3.4. Diseño.

Se llevó a cabo una investigación cuasi experimental, que es aquella en la que existe una exposición, una respuesta y una hipótesis para contrastar, pero no hay aleatorización de los sujetos a los grupos de tratamiento y control, o bien no existe grupo control propiamente dicho (Díaz, Orgaz y Roviralta, 2010).

Es un tipo de investigación que comparte gran parte de las características de un experimento, pero las comparaciones en la respuesta de los sujetos se realizan entre grupos no equivalentes, es decir, grupos que se pueden diferenciar en muchos otros aspectos además de la exposición.

El diseño más habitual de la investigación cuasi experimental es el estudio antes-después (o pre-post) de un sólo grupo o con grupo de control no equivalente. Este tipo de diseño se basa en la medición y comparación de la variable respuesta antes y después de la exposición del sujeto a la intervención experimental. Los diseños antes-después con un sólo grupo permiten al investigador manipular la exposición, pero no incluyen un grupo de comparación. Cada sujeto actúa como su propio control.

Las principales ventajas son: una alternativa cuando no es posible aleatorizar una intervención o cuando no es posible tener un grupo control, además permitirá conocer la gran flexibilidad que posee la cuasi experimentación que permite abordar el estudio de ciertos fenómenos no aptos de ser abordados por procedimientos experimentales, a pesar de las dificultades, la estructura de este diseño considerado como una alternativa a la investigación experimental y la más utilizada dentro del contexto social y comportamental aplicado.

Pero posee una serie de desventajas o limitaciones que se ha tenido que afrontar en este trabajo: diferenciar los efectos específicos del tratamiento (exposición) de aquellos efectos inespecíficos que se derivan de la falta de comparabilidad de los grupos al inicio y durante el estudio, lo que puede comprometer la validez interna del estudio, el no utilizar en la formación de los grupos el criterio de azar, debido a ello, estos diseños suelen estar sometidos, entre otros factores, a los efectos del sesgo de selección. No se puede asegurar que los cambios aparecidos sean debidos a la propia intervención, a otras intervenciones o factores no controlados y por otra parte, existe la posibilidad, sobre todo cuando no existe grupo control, de que se produzca el efecto Hawthorne, el efecto placebo, la regresión a la media y el no control de la evolución natural de la enfermedad (Novio, Núñez y Freire-Garabal, 2017).

A lo largo de la presente tesis se han llevado a cabo principalmente dos diseños de investigación:

El diseño de la investigación donde se tuvo en cuenta la exposición a luz incidente natural, por lo tanto es un estudio analítico, observacional, transversal, cuasi experimental (diseño de un solo grupo equivalente con post-test). La variable independiente que se controló fue la luz natural incidente medida por el sensor HOBO (Light Data Loggers UA-002-64, Onset Computer, Bourne, Massachusetts, EE.UU.) y las variables dependientes, cuyas mediciones se obtuvieron de las variables cognitivas, funcional, clínica de salud y fisiológicas circadianas que se describen en Tabla 4.

El diseño de la investigación donde se tuvo en cuenta la exposición a luz incidente artificial (TLB) fue un estudio analítico, observacional, transversal y cuasi experimental (diseño de un solo grupo equivalente con pre-test y post-test). Los sujetos evaluados previamente son controles de sí mismo. Se evalúan las variables dependientes de los sujetos (variables cognitivas, funcional, clínicas de salud y fisiológicas circadianas), se aplica TLB controlando esta variable y posteriormente se vuelven a evaluar las variables dependientes de partida para analizar los cambios que se han producido.

La tesis consistió en dos estudios amplios (estudios 3 y 4) precedidos de dos estudios piloto (estudios 1 y 2) que permitieron mejorar el diseño metodológico. Con estos estudios piloto se trataba de buscar resultados concretos a corto plazo que permitieran hallar si realmente existía un efecto directo entre la aplicación de TLB y la mejora en la respuesta emocional y el estado cognitivo. Además de cuantificar los niveles de melatonina en orina. Ello demostraría que el efecto de la TLB sobre la consolidación de los ritmos circadianos (hecho ya demostrado por numerosos estudios, ver introducción), revierte en una mejora de la respuesta emocional, el estado cognitivo y aumento de la melatonina en un grupo de ancianos que

inicialmente padecen DCL a demencia moderada y que con esta terapia quizás retrase su evolución. A partir de los resultados obtenidos, se diseñaron estudios más amplios definitivos con un número de pacientes más elevado, considerando las variables dependientes de forma más rigurosa y con la aplicación de luz brillante en un plazo mucho más largo. El objetivo final sería instaurar la TLB como medida habitual en todos los centros que albergan ancianos: residencias, hospitales, centros de día,...

En la Tabla 4 se presentan descritas las variables dependientes e independientes que se han tenido en cuenta en los diferentes estudios.

MÉTODO

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

Variables		Dimensiones	Test, prueba, escala, cuestionario o instrumento	Variable cuantitativa
Variable Independiente	Aplicación de TLB	2ª semana del estudio lunes-viernes	Lámpara de Luz Polivalente (montaje ideado por Cronobiotech en el cual se combinaba emisores de luz OSAL-LUM®)	7.500-12.000 lux 9,30-10,30 horas
Variables Dependientes	Cognitivas	Estado Cognitivo	MMSE	Rango 0-30
		Memo Inmediata	Subtest Lista de Palabras Escala de Memoria de Wechsler	Nº de palabras
		Memo Demorada	Lista de Palabras Escala de Memoria de Wechsler	Nº de palabras
		Memo de Trabajo	Subtest Dígitos Inverso de Escala de Memoria de Wechsler	Respuesta verbal al nº de dígitos orden inverso
		Aprendizaje	Subtest Lista de Palabras Escala de Memoria de Wechsler	Nº de palabras
		Reconocimiento	Subtest Lista de Palabras Escala de Memoria de Wechsler	Nº de palabras
		Atención Sostenida	TMT-A	Tiempo de ejecución
		Atención Selectiva	CTMT-3	Tiempo de Ejecución
	Atención Dividida	Stroop	Puntuación de interferencia	
	Funcional	Estado funcional	GDS de Reisberg	Estadío de 1 a 7
	Clínicas de Salud	Estado anímico	GDS de Yesavage	0 a 5, normal 6 a 9, probable depresión >9, depresión establecida
		Síntomas Comportamentales	NPI	Puntuación resultante de 12 alteraciones comportamentales y de multiplicar frecuencia por gravedad
		Estado emocional	IAPS	Puntuaciones de 1 a 9 para imágenes positivas, negativas y neutras para 3 dimensiones: valencia, arousal y dominancia
		Satisfacción de sueño	COS satisfacción	Puntuación de 1 a 7
		Insomnio	COS insomnio	Puntuación 9 a 45
Hipersomnia		COS hipersomnia	Puntuación 3 a 15	
Estado de salud		EuroQ-5D (primera parte)	Puntuaciones de 5 a 15	
	Estado general de salud ¿su estado de salud hoy comparado con el de hace 12 meses?	EuroQ-5D (segunda parte)	Peor: 3 Igual: 2 Mejor: 1	
	Percepción general de salud ¿su estado de salud hoy?	EuroQ-5D (EVA) (tercera parte)	Puntuación de 0 a 10	

MÉTODO

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

	Circadianas	<p>Actividad (Eficacia y Calidad de sueño)</p> <p>Temperatura</p> <p>Luz</p>	<p>Actímetro (Actiwatch Cambridge Neurotechnology Ltd.)</p> <p>Sensor iButton (DS1921/H, MAXIM Innovation delivered)</p> <p>Hobbo Light</p>	<p>-<u>Mesor</u> (Midline Estimating Statistic of Rhythm): valor medio registrados durante un ciclo, indica la oscilación de la variable</p> <p>-<u>Amplitud</u>: diferencia entre mesor y el valor máximo alcanzado durante un ciclo, indica la variación del fenómeno de estudio e indica la definición del ritmo</p> <p>-<u>Acrofase</u>: rendimiento máximo</p> <p>-<u>CFI, índice función circadiana</u>(robustez del ritmo de 0 a 1): más próximo a 1>robustez</p> <p>-<u>Test de Rayleigh</u> (estabilidad del ritmo de 0 a 1): más próximo a 1>estabilidad</p>
--	-------------	--	---	--

Tabla 4. Variables Independiente (TLB) y Dependientes (Cognitivas, funcional, clínicas de salud y fisiológicas circadianas).

3.5. Análisis de Datos.

Los datos fueron analizados con el programa de análisis estadístico IBM SPSS Statistics 20.1. mediante estadística descriptiva de las variables dependientes (variables cuantitativas a medir): cognitivas, funcional, clínicas de salud y fisiológicas circadianas, y variable independiente (variable categórica a controlar): aplicación de TLB. En el caso de las variables registradas, antes de llevar a cabo el análisis de los datos mediante comparación de 2 muestras relacionadas, se comprobó los criterios de homogeneidad de varianzas (homocedasticidad) mediante el test de Levene y de distribución normal de los datos mediante la prueba de Shapiro-Wilk o Kolmodorov-Smirnov en función del número de observaciones. Las variables que cumplían el criterio de normalidad se aplicó estadística inferencial paramétrica, como es la T de Student para muestras relacionadas y ANOVA para muestras relacionadas; y las variables que no cumplen el criterio de normalidad, se aplicó estadística inferencial no paramétrica mediante comparación para dos muestras relacionadas (grupo antes y después) a través de la prueba de Wilcoxon.

Por tanto, una vez analizada la normalidad de las distintas variables cognitivas, funcional, clínicas y de salud, se llevaron a cabo pruebas paramétricas (T de Student y análisis de variación, ANOVA seguido de test de Bonferroni post hoc) y no paramétricas (prueba de Wilcoxon), para analizar si las diferencias pre-post TLB entre los grupos presentaban significación.

Por otra parte, los datos de las variables fisiológicas circadianas, como son actividad y temperatura, obtenidas inicialmente, se sometieron a un proceso de filtrado automático para eliminar posibles artefactos, como por ejemplo, aquellos producidos cuando los pacientes se quitaban los sensores para bañarse. Todos los datos que se desviaban en más de 3 veces de la desviación estándar de la media fueron eliminadas (± 3 sobre la desviación estándar cubre el 99,7% de la distribución normal de los datos), descrito anteriormente por Ortiz-Tudela et al. (2010).

Se llevaron a cabo pruebas paramétricas y no paramétricas para caracterizar los ritmos de temperatura y de actividad. Las pruebas paramétricas utilizadas fueron el análisis del coseno y el test de Rayleigh y las pruebas no paramétricas fueron el estudio del índice de función circadiana (IFC, o Circadian Function Index-CFI).

El análisis del coseno es un método muy utilizado en los estudios de cronobiología y que consiste en determinar, por el método de los mínimos cuadrados, la función cosenoidal que mejor describa el ritmo. Posibilita la determinación de los

principales parámetros rítmicos: el mesor (valor medio de la variable estudiada), la acrofase (hora del día en la que se registra el valor máximo) y la amplitud (diferencia entre el mesor y el valor máximo) (Díez-Noguera, 2006; Haffen, 2009; McMillen et al., 1991; Portaluppi et al., 2010; So et al., 2007). El test de Rayleigh se puede considerar como una medida de la estabilidad del ritmo durante días sucesivos. Proporciona un vector r que tiene su origen en el centro de una circunferencia de radio 1, a lo largo del vector r (entre 0 y 1) es proporcional al grado de homogeneidad de fase durante el período analizado.

Debido a que muchos de los ritmos circadianos en humanos no son estrictamente sinusoidales, se llevaron a cabo también técnicas de análisis no paramétricas (Carvalho-Bos et al., 2007).

Para clasificar a los individuos en función del estatus de su función circadiana se empleó un índice de puntuación, llamado índice de función circadiana (CFI), descrito por Ortiz-Tudela et al., 2010. Este índice incorpora tres parámetros: IV, variabilidad intradiaria, que cuantifica la fragmentación del ritmo; IS, estabilidad interdiaria, que cuantifica la similitud entre los diferentes ciclos de 24h y RA, amplitud relativa, que informa sobre la variación relativa de la amplitud, se calculó restando el promedio de las 5 horas consecutivas al valor máximo (M5) al de las 10 horas consecutivas al valor mínimo (L10), para la temperatura periférica y restando el promedio de las 10 horas consecutivas al valor máximo (M10) en las 5 horas consecutivas al valor mínimo (L5), por la actividad. Todos estos parámetros se calcularon a partir de la variable de actividad o de temperatura. El CFI oscila entre valores de 0, ausencia de ritmo circadiano, y 1, ritmicidad circadiana robusta (Ortiz-Tudela et al., 2010).

Los análisis paramétricos y no paramétricos se llevaron a cabo utilizando el software "Circadianware" v7.1.1. (Campos et al., 2010). Los resultados se expresaron como media \pm error estándar de la media (EEM), en inglés Stándar Error Mean (SEM). El análisis estadístico de los datos entre las medidas de tiempo diferente (1 \bar{a} , 2 \bar{a} o 3 \bar{a} semana) se llevó a cabo con el análisis de la varianza (ANOVA) para medidas repetidas seguido por el test de Bonferroni post hoc, empleando el programa IBM SPSS Statistics 20.1.

4. RESULTADOS de los estudios sobre la efectividad de las luz incidente en la atenuación de la cronodisrupción en el envejecimiento

Se presentan los estudios que forman parte de la presente tesis doctoral en formato de artículos científicos (introducción, material y métodos, resultados, discusión y conclusiones). El estudio 3 fue publicado en septiembre de 2017 en la Revista *Chronobiology International*. El estudio 4 está pendiente de publicar en la Revista *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. Los estudios 1 y 2 son estudios pilotos, inicio de la investigación, por lo que constituyen trabajos iniciales complementarios y publicables.

4.1. ESTUDIO 1: Estudio piloto sobre la efectividad de la aplicación de luz brillante en la modulación emocional y mejora cognitiva en el envejecimiento

1. Introducción

Envejecimiento y demencia.

Las lesiones degenerativas del SNC son con frecuencia una causa importante de enfermedad y muerte en el mundo occidental. En España, el envejecimiento de la población y por tanto, los hechos que ello conlleva, son evidentes. La mayor longevidad y el descenso de la natalidad son dos hechos innegables, que hacen que nuestra sociedad cada vez sea más envejecida. Se debe enfatizar la promoción de la salud, la prevención de la enfermedad en los ancianos, su bienestar y en general la mejora en su calidad de vida. Estudios recientes han mostrado que determinadas enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, puede iniciarse varios años previos al diagnóstico clínico de demencia. Esta fase preclínica es más larga cuanto mayor sea la capacidad intelectual previa del paciente (Petersen et al. 2001; Rentz et al, 2001). El deterioro cognitivo leve (DCL) se ha asociado además a alteraciones cuantitativas y cualitativas en estudios de neuroimágenes, así como a factores de riesgo biológicos y ambientales, que apoyan la hipótesis de que se trata de estadios iniciales de demencia en una gran proporción de casos (Petersen et al., 1999, 2009). Idea que se apoya, además, en estudios de anatomía patológica que muestran que un porcentaje importante de pacientes con deterioro cognitivo inicial tienen depósitos neurofibrilares, placas neuríticas y severa disminución neuronal a nivel de hipocampo compatibles con el diagnóstico patológico de enfermedad de Alzheimer (Morris et al., 1991; Gomez-Isla, 1996).

Alteraciones del ritmo circadiano en el envejecimiento.

Los sincronizadores externos (ciclo luz-oscuridad, horas de comida, relaciones sociales) ajustan el reloj interno a los ciclos geofísicos de 24 horas y refuerzan la sincronización interna de todos los ritmos del organismo. ~~El núcleo supraquiasmático recibe señales desde la retina por el tracto retinohipotalámico que registra luminosidad; esta señal controla la actividad de muchas regiones del cerebro y del organismo completo, siendo una de las conexiones más importantes la que lleva hasta la glándula pineal donde se sintetiza melatonina en el período oscuro. La melatonina induce una serie de efectos, entre ellos la inducción al sueño y la disminución de la temperatura corporal. La luz y la melatonina actúan, así como potentes sincronizadores.~~

Las alteraciones de los ritmos circadianos en el envejecimiento se deben principalmente a una afectación de las vías de entrada (principalmente las disminución a la exposición de luz) al núcleo supraquiasmático (NSQ), es el reloj biológico circadiano endógeno, el cuál también puede verse afectado por la neurodegeneración,

por tanto las vías de salida como los niveles de melatonina van disminuyendo con la edad y además se producen alteraciones del NSQ. Algunos de los síntomas asociados a enfermedades neurodegenerativas pueden ser explicados por las alteraciones de los ritmos circadianos. Debido a ello, últimamente se centra la atención en la cronobiología asociada al envejecimiento. Así, los síntomas como las alteraciones de sueño (alargamiento de la latencia, fragmentación, somnolencia diurna), déficits sensoriales, (en forma de pérdidas de agudeza) y motores (en forma reducciones en la fuerza muscular y de motricidad) pueden estar relacionados con trastornos del ritmo circadiano (Madrid & Rol de Lama, 2007). Estas alteraciones se atribuyen a la degeneración neuronal del NSQ (Moore, 1992) o a la pérdida de eficacia de los sincronizadores externos ya sea debido a déficits neurosensoriales, y/o pérdida de sociabilidad (Harper et al., 2001).

Terapéutica basada en los ritmos biológicos.

La terapéutica basada en los ritmos biológicos se fundamenta en que, asociado al envejecimiento, puede ocurrir una 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 para favorecer la sincronización de los ritmos (Madrid & Rol de Lama, 2002). Hay una serie de medidas que pueden favorecer esta sincronización: exposición a luz durante el día y a la oscuridad durante la noche, ejercicio físico regular y moderado, a la misma hora, todos los días, horario regular de las comidas y tipos de alimentos (ricos en triptófano), contactos sociales, consumo de melatonina y control en el consumo de fármacos.

~~La aplicación de terapéuticas basadas en conceptos cronobiológicos en las enfermedades mentales ha obtenido un mayor éxito en trastornos afectivos y en algunos síntomas asociados a la demencia. La TLB se ha utilizado para la mejora de determinados desórdenes cognitivos y comportamentales en las demencias y en algunos trastornos psicológicos y psiquiátricos (Terman, 2007), lo que supone que la TLB es un terapia alternativa y/o complementaria para el ajuste de los ritmos.~~

Recientemente algunos estudios demuestran que los trastornos a nivel emocional que subyacen en pacientes ancianos afectos de distintos grados de deterioro cognitivo pueden tener su origen en la alteración de la consolidación de los ritmos circadianos asociados al envejecimiento y al propio deterioro (Eagles, 2004; Gammarck, 2008).

En el DCL es frecuente la aparición de desórdenes afectivos asociados como carencia de motivaciones, tristeza, sensación de depresión, desesperación, ansiedad, síntomas neurovegetativos, irritabilidad y dificultades de concentración (Rosenberg & Lyketsos, 2008).

Anteriormente se ha mencionado que, en ancianos con demencia, el deterioro cognitivo frecuentemente va acompañado de alteraciones del estado de ánimo, el comportamiento, el sueño y las actividades de la vida diaria, aumentando la carga del cuidador y potenciando la institucionalización (Lee et al., 2003). Los cambios en el marcapasos circadiano, el NSQ, puede contribuir a estas alteraciones (Witting et al., 1990; Moe et al., 1995).

Adicionalmente hay bibliografía que centra el interés en la mejora del rendimiento cognitivo asociado a la consolidación de los ritmos. Así se han demostrado mejoras significativas del desarrollo cognitivo tras la terapia de luz brillante. Estos estudios se han centrado en ancianos con demencia tipo Alzheimer (Ito et al., 1999; Yamadera et al., 2000) y juntamente con administración de melatonina (Riemersma-Van der Lek et al., 2008) y en ellos se ha utilizado el Mini-mental State Examination (MMSE) para determinar el grado de deterioro cognitivo y la posible mejoría. Sin embargo, los estudios son pocos y centrados en la demencia tipo Alzheimer.

Hay que tener en cuenta además, que la falta de sincronización de los ritmos en el envejecimiento muchas veces es debida a la falta de luz. Los ancianos institucionalizados generalmente, están con baja exposición a la luz o bien recluidos en su propio domicilio por condiciones de movilidad con un problema similar. Por otro lado, el hecho de la presencia de despertares nocturnos frecuentes sin respetar la oscuridad nocturna repercute sobre los niveles de melatonina ya de por si disminuidos y no hace más que agravar el problema (Mishima et al., 1995).

Estudio de la Emociones a través del Sistema Internacional de Imágenes Afectivas (IAPS).

El modelo de P.J. Lang.

Según el modelo de Lang, como ya se ha mencionado, la emoción se produciría cuando se activa cualquier estructura cerebral que conecte con estos sistemas motivacionales. Es entonces cuando se observarían las manifestaciones de la emoción en el triple sistema de respuesta: el conductual, el expresivo-lingüístico y el fisiológico. Estos tres sistemas de respuesta son relativamente independientes. Por ello, no se pueden tomar cada uno de forma aislada. Hacerlo así proporcionaría una visión imperfecta y parcial del complejo fenómeno emocional.

~~El modelo de Lang, además, tiene en cuenta la organización estructural de las reacciones emocionales, sus fundamentos neurofisiológicos y los mecanismos de activación de la emoción (Lang, 1995; Lang, Davis y Öhman, 2002). Existe una~~

~~organización jerárquica de las reacciones emocionales en la que entran tanto los aspectos específicos como los aspectos dimensionales. En el nivel inferior las emociones siempre se manifiestan como patrones específicos de acción dependientes del contexto. En el nivel intermedio predominan los programas emocionales, muestran ciertas similitudes y estereotipias de respuesta ante diferentes contextos dando lugar a las llamadas categorías emocionales: el miedo, la ira o la tristeza. Por último, en el nivel superior predominan las dimensiones emocionales. Todas las reacciones emocionales comparten determinadas características: direccionalidad (tendencia a la aproximación o a la evitación), intensidad (mayor o menor requerimiento de energía) y control (continuidad o interrupción en la secuencia conductual). Estas tres características constituyen las tres grandes dimensiones que organizan el mundo emocional al más alto nivel: valencia (agradable-desagradable), arousal (activado-calmando) y dominancia (controlador-controlado).~~

La visualización de Imágenes Afectivas.

Como ya se ha mencionado, la visualización de fotografías de contenido emocional ha sido uno de los procedimientos más utilizados en la investigación humana precisamente por cubrir parte de estos requisitos. Tienen la ventaja de cubrir una gama más amplia de estados afectivos que los típicos ruidos y calambres (limitados al polo aversivo del espectro afectivo) y de representar características importantes de los valores culturales y sociales transmitidos por los medios de comunicación (arte, cine, televisión, revistas). Este tipo de estímulos visuales recoge muchos aspectos de la vida real (deporte, moda, paisajes, desastres naturales, erotismo, violencia, etc.), actuando como potentes generadores de emociones. La principal dificultad es su calibración psicométrica en dimensiones análogas a la métrica física. Además, este tipo de estímulos, debido a su fuerte componente de aprendizaje, tiene la dificultad añadida de variar de acuerdo con el contexto cultural y social de la población a la que se va a aplicar. La aplicación de esta metodología a la evaluación de imágenes afectivas es el objetivo del Sistema Internacional de Imágenes Afectivas o IAPS (International Affective Picture System).

~~Como ya se ha mencionado, el IAPS (Folstein, 1975) es un instrumento elaborado inicialmente en el Centro para el Estudio de la Emoción y la Atención y que ha sido adaptado a la población española en las Universidades de Granada y Castellón (Moltó et. al., 1999; Vila et. al., 2001). La construcción del IAPS ha estado guiada por el marco conceptual que hemos resumido en el apartado anterior y por la aplicación de un método psicométrico de construcción de escalas: el Maniquí de Autoevaluación o SAM (Self-Assessment Manikin). El SAM utiliza escalas pictográficas –no verbales- de fácil y rápida aplicación. Proporciona información para cada imagen de las tres dimensiones generales: valencia, arousal y dominancia. Cada escala está formada por una secuencia~~

de cinco figuras humanoides, graduadas en intensidad y se cuantifican de 1 a 9, representando diferentes niveles de agrado, excitación o dominio, desde un extremo (izquierda, 9) de máximo agrado, excitación o sentirse dominado, hasta el otro extremo (derecha, 1) de máximo desagrado, relajación o sentirse dominador. El IAPS está siendo utilizado en numerosos estudios sobre procesamiento emocional, siendo validado para múltiples poblaciones (Calvo et al., 2009).

Con estos antecedentes se procedió a efectuar un estudio preliminar sobre la aplicación de la TLB como medida alternativa. La hipótesis de partida fue considerar que la aplicación de TLB, al paliar los efectos de la falta de ajuste circadiano en ancianos con DCL a demencia moderada, tendría un efecto sobre la modulación emocional antes los desórdenes afectivos frecuentes en el DCL y la demencia. Consideramos también una posible mejora del estado cognitivo. El hecho de aplicar la terapia en este supuesto, además podría tener resultados más efectivos dado que los núcleos supraquiasmáticos de estos ancianos están menos afectados que en las demencias graves y por tanto es susceptible de responder con más eficacia. A su vez, consideramos que la TLB debía ir acompañada de respeto a la oscuridad nocturna dado que la bibliografía apunta en este sentido (Rol de Lama, 2007; Rial et al., 2007; Gammarck, 2008).

2. Material y Métodos

2.1. Sujetos

El estudio se llevó a cabo con 11 ancianos de ambos sexos, mayores de 70 años ($76 \pm 2,81$), afectados de distintos grados de deterioro cognitivo, entre DCL y demencia moderada, institucionalizados en horario diurno.

El Centro "Verge Maria de Núria" pertenece a la Fundación María Aguilera. Ofrece una capacidad total de 30 plazas para usuarios/as y gestiona un concierto de 20 plazas con el IMAS (Instituto Mallorquín de Asuntos Sociales) y 10 plazas privadas. Su finalidad esencial es ofrecer un espacio específico de apoyo preventivo y especializado a las personas mayores con deterioro cognitivo de leve a severo mediante los programas de actividades de estimulación cognitiva, funcional, social y afectiva para optimizar la calidad de vida de los mayores y sus familias.

Los criterios de selección incluían criterios de inclusión y exclusión para determinar la muestra. Criterios de inclusión: sujetos mayores de 65 años e institucionalizados en el Centro de día "Verge Maria de Núria" entre las 8,00h y las 18,00h, sujetos con

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

diagnóstico de deterioro cognitivo leve a demencia moderada y sujetos con agudeza visual y auditiva conservadas; y los criterios de exclusión: sujetos que estuvieran participando en algún ensayo clínico y 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.

La selección de los sujetos se realizó en base a la clasificación del Mini-Examen del Estado Mental (MMSE) (Tabla 5).

Clasificación	Rango Puntuación MMSE
Deterioro Cognitivo Leve (DCL)	21 a 25
Deterioro Cognitivo Moderado (Demencia Leve)	17 a 20
Deterioro Cognitivo Moderadamente Grave (Demencia Moderada)	11 a 16

Tabla 5. Criterio diagnóstico de DCL a demencia moderada según rango MMSE (Eisdorfer & Cohen, 1992).

Todos los participantes en este estudio y/o sus familiares fueron informados previamente sobre el propósito y los procedimientos que se iban a utilizar. Posteriormente firmaron un Consentimiento Informado. Todos los datos recogidos en el presente estudio (cuestionarios, valoraciones, 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 por el Comité de Ética de la Investigación de les Illes Balears (CEI-IB).

2.2. Instrumentos

Para la valoración de los cambios en el estado cognitivo, se utilizó también el Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein, 1975), definido y caracterizado en el apartado 3.3.2. (apartado método) que permitió la valoración global del estado cognitivo de cada uno de los sujetos pre y post TLB.

Para la aplicación de TLB se utilizaron los emisores de luz polivalente OSAL-LUM® de Yanche, S.L. (modelo 255HFDIM) juntamente con otros emisores descritos en el apartado 3.3.1. (apartado método). Para el análisis de la intensidad de luz que recibía el sujeto en cada momento se utilizaron los sensores de luz HOBO Pendant (Light Data Loggers UA-002-64, Onset Computer, Bourne, Massachusetts, USA) que se llevaba a modo de colgante, descritos en el apartado 3.3.1. (apartado método).

Para la evaluación de la respuesta emocional se utilizó el Sistema Internacional de Imágenes Afectivas IAPS (International Affective Picture System, Lang 1999)

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

juntamente con el Self-Assessment Manikin-SAM para valorar los cambios emocionales antes y después de la TLB.

2.3. Procedimiento

Tratándose de ancianos, la mayoría dependientes al cuidado de familiares o cuidadores, la información del estudio tanto a los cuidadores como a los mismos ancianos fue crucial para el buen desarrollo del mismo.

El estudio se dividió en las siguientes fases:

FASE I.- Elección y clasificación de la muestra

Como procedimiento habitual, la evaluación del estado cognitivo se llevaba a cabo de forma continua a los ancianos residentes en el centro de día. Se seleccionaron un total de 11 ancianos que cumplieran con el criterio diagnóstico de DCL a demencia moderada, evaluados con el MMSE.

FASE II.- Información y firma del consentimiento informado

Una vez llevada a cabo la información detallada del estudio a familiares o representantes legales o tutores de los ancianos se procedió a la firma del correspondiente consentimiento informado sujetos seleccionados.

FASE III.- Estudio previo de la respuesta emocional

Se presentaron a los sujetos las 30 imágenes, previamente seleccionadas, 16 de contenido positivo y 14 de contenido negativo, según procedimiento descrito en el apartado 3.3.3. (apartado método), tres lo cual los sujetos a través del Maniquí de Autoevaluación (Self-Assessment Manikin-SAM) las valoraban en base a las tres dimensiones: valencia afectiva (agradable-desagradable), arousal (activación-relajación) y dominancia (control de estado-no control de estado).

La secuencia aparece en la Figura 15. Las imágenes se presentaban durante 5 segundos y se dejaba un máximo de 15 segundos para evaluarlas.

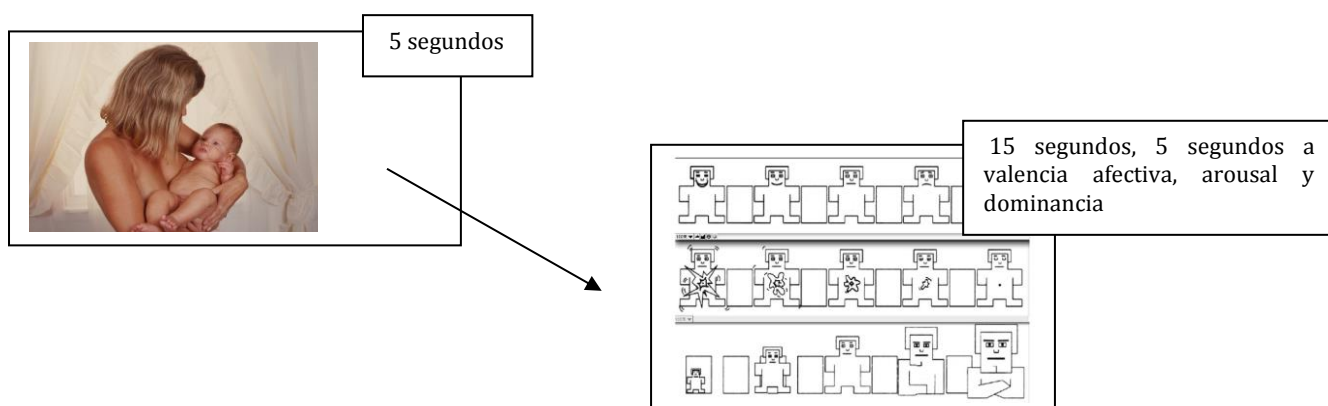


Figura 15. Ejemplo de la estructura, temporalización y orden de presentación de un ensayo del IAPS y SAM.

FASE IV. Aplicación de TLB

Durante un periodo de una semana, diariamente se expuso a los ancianos a luz brillante según montaje descrito anteriormente, a intensidades de 10.000 lux. El montaje permitía la emisión de luz a 1 m de distancia desde donde se sentaban los ancianos, durante 90 minutos, entre las 9,30h-11,00h a.m. (Figura 16). En la mesa se situaban un total de 6 sujetos cada vez, por lo que el estudio se repitió una segunda vez hasta completar los 11 sujetos estudiados. Estos llevaban a cabo distintas tareas de aprendizaje propias de la rutina diaria mientras recibían la luz. Durante las semanas pre y post TLB, los sujetos se sentaban durante las mismas horas sin recibir luz brillante.

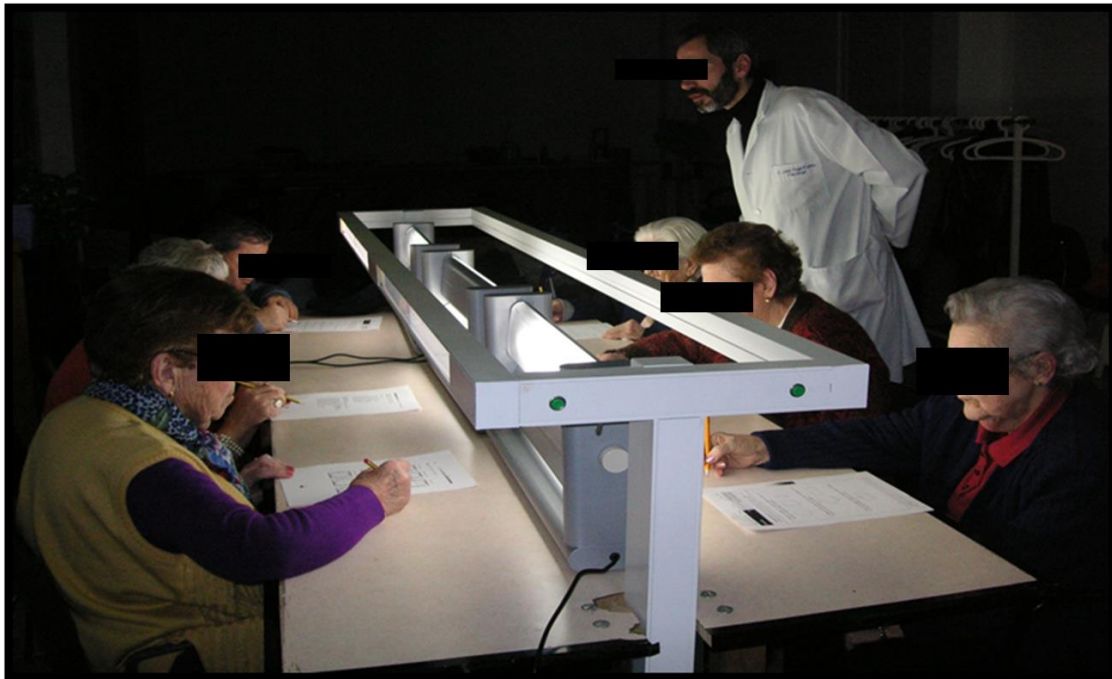


Figura 16. Diseño de la mesa para la aplicación de TLB

La intensidad de luz recibida por el sujeto se comprobaba durante y posteriormente por el sensor de luz que llevaban a modo de colgante.

FASE V. Estudio post-TLB del grado de deterioro cognitivo y respuesta emocional

Durante la semana posterior al tratamiento con TLB se llevó a cabo una nueva medición de la variabilidad emocional y grado de deterioro cognitivo (Fase I y Fase II). Nuevamente se utilizó el Sistema Internacional de Imágenes Afectivas (IAPS), utilizándose las mismas 30 imágenes mencionadas anteriormente y empleando la misma secuencia de visualización.

Al repetir la evaluación de todas las variables medidas antes de la aplicación de la TLB conseguimos que cada sujeto fuera control de sí mismo, antes y después de la estimulación lumínica.

2.4. Análisis de Datos

Los datos fueron analizados con el programa de análisis estadístico SPSS 11.5. mediante estadística descriptiva de las variables dependientes (variables cuantitativas a medir): modulación emocional y estado mental, y variable independiente (variable categórica a controlar): aplicación de TLB. En el caso de las variables registradas, antes de llevar a cabo el análisis con pruebas paramétricas, se comprobó los criterios de homogeneidad de varianzas (homocedasticidad) mediante el test de Levene y de distribución normal de los datos mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Al no cumplir los criterios de normalidad y homogeneidad, se pasó a realizar estadística inferencial mediante pruebas o contrastes no paramétricos para dos muestras relacionadas. Los 11 participantes en el grupo cuasi experimental son control de sí mismo.

En total fueron analizados 176 ensayos para imágenes positivas en valencia afectiva, arousal y dominancia y 154 ensayos para imágenes negativas en valencia afectiva, arousal y dominancia.

Se empleó la prueba no paramétrica para muestras relacionadas, Wilcoxon, para el análisis de las diferencias entre grupos durante pre y post TLB.

3. Resultados

Análisis del estado cognitivo

Los resultados de las puntuaciones obtenidas con el MMSE antes y después de la aplicación de la luz se presentan en la Tabla 6 y en la Figura 17.

N: 11	Media ± SEM
Pre TLB	19,87 ± 2,08
Post TLB	21,40 ± 2,11
Nivel de Significación	P < 0,01

Tabla 6.- Resultados de las puntuaciones medias obtenidas antes y después de la TLB en el MMSE.

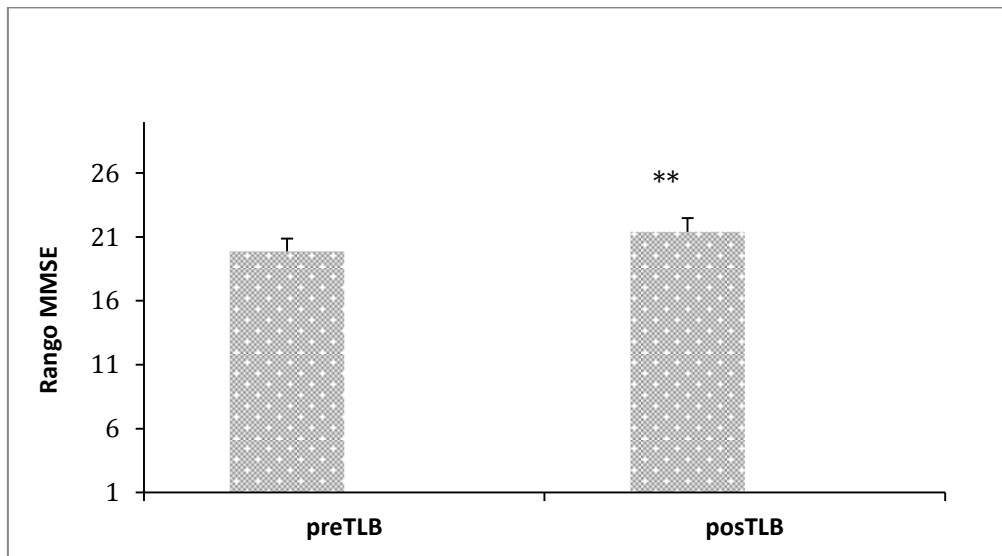


Figura 17.- Representación gráfica de los resultados obtenidos en las puntuaciones tras pasar el MMSE antes y después de la terapia con luz brillante (TLB) (** $p < 0.01$ prueba T de Wilcoxon). (media±SEM). Se observa una mejora significativa en las puntuaciones con el MMSE después de la aplicación de TLB.

Análisis de la respuesta emocional

El SAM utiliza escalas pictográficas (no verbales) de fácil y rápida aplicación proporcionando información para cada imagen de las tres dimensiones generales: valencia, arousal y dominancia. Los sujetos cuantificaban cada una de las imágenes en una escala de 1 a 9 en el Manikí. Tras analizar y comparar las puntuaciones obtenidas antes y después de la TLB, separando la valoración de las imágenes positivas y negativas, se calcularon las medias, la desviación estándar y el nivel de significancia según la prueba T de Wilcoxon.

En las Tablas 7 y 8 se presentan los resultados de las medias y el nivel de significación de los resultados obtenidos globalmente de las puntuaciones SAM para imágenes positivas y negativas respectivamente.

n: 11	Valencia ± SEM	Arousal ± SEM	Dominancia ± SEM
pre TLB	7,96 ± 0,13	3,74± 0,27	7,39± 0,20
post TLB	7,42 ± 0,15	2,96± 0,17	7,38± 0,20
Nivel de Significación	$p < 0,001$	$p < 0,05$	ns
Media de la población	5,00	5,17	4,95

Tabla 7.- Resultados de las puntuaciones medias (SAM) para las imágenes positivas en las tres dimensiones (media ± SEM), según análisis no paramétrico, prueba T de Wilcoxon. (ns, no significativo).

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

n: 11	Valencia ± SEM	Arousal ± SEM	Dominancia ± SEM
pre TLB	2,23± 0,18	6,54± 0,21	3,83 ± 0,25
post TLB	2,23± 0,18	7,53 ± 0,15	2,26 ± 0,17
Nivel de Significación	ns	p< 0,001	p< 0,001
Media de la población	5,00	5,17	4,95

Tabla 8.- Resultados de las puntuaciones medias (SAM) para las imágenes negativas en las tres dimensiones (media ± SEM), según análisis no paramétrico, prueba T de Wilcoxon. (ns, no significativo).

Las diferencias de las puntuaciones medias (SAM) antes y después de la TLB, separando la imágenes positivas y negativas se representan en las Figuras 18 y 19 respectivamente. En ellos se compara los resultados obtenidos para cada una de las dimensiones (valencia, arousal y dominancia).

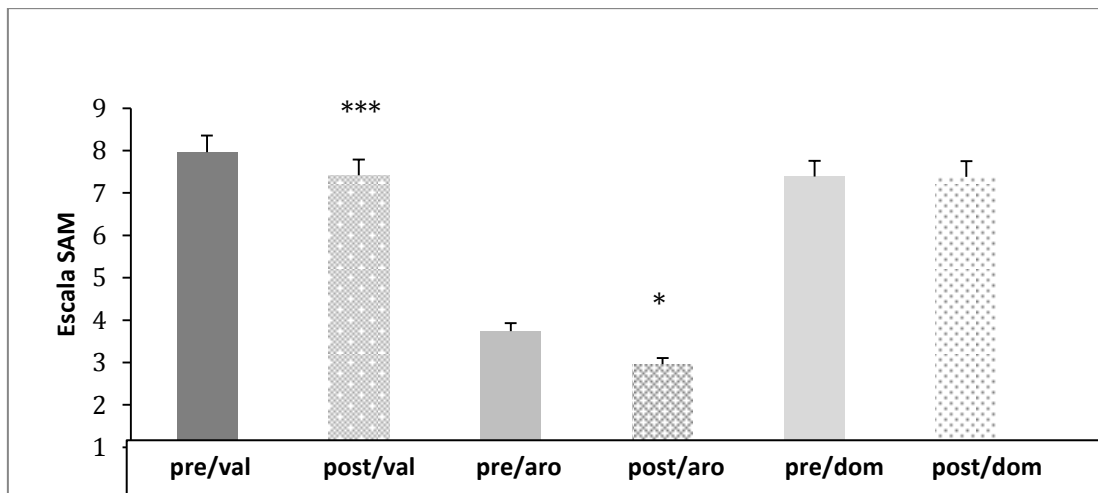


Figura 18.- Comparación de las puntuaciones medias (SAM) pre y post TLB (pre/post) para las imágenes positivas en cada una de las tres dimensiones: valencia afectiva, arousal y dominancia. val (valencia afectiva), aro (arousal) y dom (dominancia). (* p < 0.05; ***p < 0.001 prueba T de Wilcoxon).

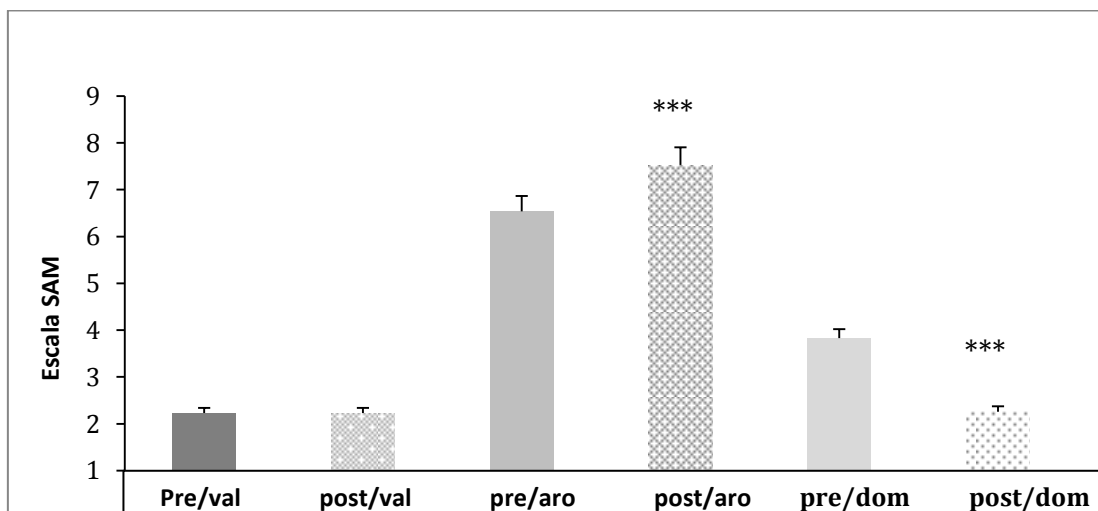


Figura 19.- Comparación de las puntuaciones medias (SAM) pre y post TLB (pre/post) para las imágenes negativas en cada una de las tres dimensiones: valencia afectiva, arousal y dominancia. val (valencia afectiva), aro (arousal) y dom (dominancia). (* p < 0.05; ***p < 0.001 prueba T de Wilcoxon).

Observando los resultados se puede comprobar como los ancianos en la evaluación pre TLB presentaban la tendencia a hacer más positivas las imágenes positivas (valencia y arousal) y a activarse menos ante las negativas (arousal), es decir dando respuestas más extremas en el SAM para las imágenes positivas y mostrarse más indiferentes ante las negativas, aunque les afectaran igual (valencia afectiva) todo ello comparado con la evaluación después de la TLB. Esto está de acuerdo con determinada bibliografía en la cual se hace hincapié en que el envejecimiento va acompañado de un intento de maximizar el bienestar regulando las emociones en el sentido de potenciar el impacto positivo y reducir el impacto negativo (Charles et. al., 2007). Después de recibir luz intensa esta respuesta extrema ante las imágenes positivas disminuye en gran medida y parece ser que se acerca a los resultados estandarizados que ante las mismas imágenes muestran poblaciones más jóvenes y sin demencia (únicos resultados publicados) (Moltó et al., 1999, 2013; Castellar et al., 2001). La afectividad (valencia afectiva) ante las imágenes negativas apenas cambia antes y después de la aplicación de luz brillante, pero en cambio se obtienen resultados significativos en la activación de tal forma que la indiferencia mostrada antes de la aplicación de luz cambia y consigue que se activen ante la negatividad (respuesta arousal mayor).

4. Discusión y Conclusiones

Análisis del estado cognitivo

El MMSE es un instrumento sencillo y breve de aplicación y es el test de estado mental de este tipo más utilizado. Teniendo en cuenta que en el presente estudio se pretendía explorar los resultados de forma puntual tras la TLB en la alteración cognitiva en pacientes con DCL o demencia, el MMSE era el instrumento ideal, ya que explora de forma rápida y estandarizada la función mental. Como se ha dicho anteriormente, los ítems que explora están agrupados en 5 apartados que comprueban orientación, memoria de fijación, concentración y cálculo, recuerdo diferido, lenguaje y construcción.

Como se ha mencionado, la aplicación de TLB de forma puntual a 10.000 lux tuvo un efecto beneficioso en la mejora cognitiva (Tabla 6). La bibliografía previa se ha centrado en pacientes con demencia tipo Alzheimer y con aplicaciones de TLB de duración mayor, aunque de menor intensidad (Ito et al, 1999; Yamadera, 2000) e incluso con administraciones puntuales de melatonina (Riemersma-Van der Lek, 2008) utilizando el MMSE. No hay estudios similares con pacientes con DCL.

Como ya se ha mencionado, el deterioro en los ritmos circadianos durante el envejecimiento y adicionalmente durante la demencia, contribuye a una serie de

alteraciones entre ellas la más evidente la del ritmo de vigilia-sueño (sueño fragmentado y reducción de la amplitud circadiana). Cada vez hay más estudios que confirman la asociación entre la organización circadiana del ritmo sueño-vigilia y la declinación de las funciones cognitivas (Jelicic et al., 2002; Blackwell et al., 2006). Algunos estudios han demostrado que es la estabilidad del ritmo sueño-vigilia, más que otros parámetros relacionados con el ritmo, el factor más importante en relación con las alteraciones cognitivas (Carvalho-Bos et al., 2007).

Se podría suponer que la aplicación de TLB explicaría la mejora cognitiva obtenida en los ancianos y que podría ser explicada por un mejor ajuste del ritmo sueño-vigilia. Al tratarse de un estudio preliminar, evaluamos únicamente la valoración global que se obtienen con el MMSE. Este estudio permitió poner a punto la metodología y el diseño para un estudio más completo (estudio 4) en valoración cognitiva y en todas aquellas variables que directa o indirectamente puedan influir en esta valoración. Los cambios a nivel cognitivo que se producen en la vejez se manifiestan principalmente en un enlentecimiento en el procesamiento de la información (Salthouse, 1996), una disminución de la capacidad atencional (Rogers, 2002; Vega & Bueno, 1995), un declive en algunos aspectos de la memoria (memoria de trabajo y memoria episódica), especialmente para hechos recientes (Fernández-Ballesteros et al., 1999; Montenegro et al., 1998), y una reducción en las funciones ejecutivas (Andrés & Van der Linden, 2000), aunque la edad no afecte por igual a todos los aspectos de la cognición. Se pudo demostrar que la TLB puede representar una estrategia terapéutica adecuada para retardar las alteraciones cognitivas en un grupo de sujetos de DLC a demencia moderada.

Análisis de la respuesta emocional

En cuanto a la respuesta emocional, la TLB obtuvo resultados significativos en la tendencia hacia un efecto modulador claramente significativo del contenido afectivo para imágenes positivas (valencia y arousal) y negativas (arousal).

En la evaluación pre TLB los ancianos presentaban la tendencia a dar respuestas más extremas en el SAM para las imágenes positivas (valencia y arousal) y a minimizar las negativas (arousal) del IAPS (Figuras 18 y 19), ante igual afectación de las mismas (valencia afectiva). Resultados comparativos con los valores estandarizados (Tablas 7 y 8). Así los resultados encontrados van en la dirección de determinada bibliografía (Bucks et al., 2005. Charles et al., 2007), sugiriendo la existencia de diferencias en el procesamiento emocional entre los sujetos jóvenes y mayores. Las personas mayores, tratan de maximizar el bienestar, por lo que son capaces de regular sus emociones para potenciar el impacto positivo y reducir el impacto negativo. Esto explicaría la sobrevaloración de las imágenes positivas y lo opuesto con las negativas. Tras recibir TLB la respuesta sobrevalorada de las imágenes positivas disminuye, obteniéndose

valores más cercanos a las puntuaciones estandarizadas de poblaciones más jóvenes. Antes las imágenes negativas observamos resultados en dirección contraria, de tal manera que la indiferencia mostrada antes de la TLB, con un arousal menor que el obtenido de los datos estandarizados, después de la TLB se acercan a dichos valores activándose en mayor medida ante las imágenes negativas, aunque en afectación las valoraran igual pre y post TLB (Tablas 7 y 8). Hay que mencionar también que hay bibliografía que contradice lo anterior (Grühn et al., 2008) sugiriendo que los ancianos valoran las imágenes negativas como más negativas y las positivas como menos positivas. Sea en un sentido o en otro, estos resultados son claros en cuanto al cambio en la modulación emocional. Serían necesarios resultados de una muestra de sujetos mucho mayor para resolver en qué sentido se resuelve la modulación.

Como ya se ha dicho, la bibliografía existente sugiere que la TLB mejora los trastornos del sueño y/o del comportamiento. Sería necesario tomar en cuenta los problemas conceptuales y metodológicos de otros estudios e investigar más sobre la modulación emocional con la TLB para contar con datos consistentes (Montgomey & Dennis, 2008).

Los diferentes estudios que relaciona el IAPS con las dimensiones de la emocionalidad, prestan especial importancia a las dimensiones de valencia y activación (Lang et al., 1999), mientras que no es así para una tercera dimensión, que aparece con menor consistencia interna, y que se ha llamado de potencia, control o dominancia y que se caracteriza por los extremos de fuerte-débil, dominante-sumiso o control o controlado (Vila & Fernández-Santaella, 1997). Aunque no se tiene tanto en cuenta en los diferentes estudios, tendría que considerarse para estudios posteriores que aporten información relevante y más completa a esta área de estudio.

Limitaciones

Durante el desarrollo del estudio nos encontramos con algunas limitaciones y dificultades:

- Los tiempos de respuesta para cada SAM se tuvieron que aumentar en algunos sujetos, de 15 segundos hasta 25 segundos en algunos ensayos.
- La reiteración en explicar el procedimiento del estudio fue necesario para mejorar la atención y concentración de los ancianos sobre la tarea.
- También fue necesario mediante mensajes verbales y señalización, la focalización y mantenimiento de la atención en la tarea, aún cuando las condiciones ambientales eran suficientemente óptimas: lugar tranquilo, con buena iluminación, asiento cómodo, etc.

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

- El tiempo de exposición fue de una hora y media en cada sesión durante 5 días consecutivos. Aunque fue suficiente para ver cambios en la modulación emocional y mejora cognitiva, pensamos que la aplicación de TLB durante más tiempo, permitirá hacer unos cambios mantenidos a lo largo del tiempo en el ajuste de los ritmos circadianos de los ancianos.

El estudio nos permitió poner a punto y obtener información sobre las condiciones de intensidad lumínica necesaria para obtener cambios en la aplicación de la TLB. Aunque no existe consenso sobre los niveles de iluminación más adecuados, ni sobre cuánto tiempo han de durar las sesiones, se acepta que existe una relación directa, es decir, a mayor intensidad de lux menor tiempo de exposición. La TLB ha de aplicarse entre 2.500 y 10.000 lux, durante un periodo entre 30 minutos hasta 2-4 horas en las primeras horas de la mañana a una distancia de 35 centímetros y 1 metro. Se asume que una sesión con una lámpara de 10.000 lux durante 30 minutos al día es comparable a otra de 2.500 lux durante 2 horas diarias (García-Corpas et al., 2008).

Cabe mencionar que en ningún caso se presentaron problemas asociados, como molestias oculares o de cualquier otro tipo, como náuseas o cefaleas que de manera muy poco frecuente a veces se pueden presentar.

Conclusiones

Las conclusiones de este estudio, confirmaron los objetivos planteados:

La aplicación de TLB ha mejorado significativamente el estado cognitivo de ancianos afectados de DCL y demencia moderada. Se evidencia por los resultados obtenidos tras la aplicación del MMSE.

La aplicación TLB ha dado resultados significativos en relación a los cambios en la modulación emocional, sin embargo el sentido de los cambios encontrados entra en contradicción con la bibliografía existente.

ESTE ESTUDIO PILOTO FUE DEFENDIDO COMO TRABAJO FINAL DE MÁSTER DE NEUROCIENCIAS DE LA UIB, EN FEBRERO DE 2012 POR JOSÉ ÁNGEL RUBIÑO DÍAZ Y FUE PRESENTADO EN FORMA DE POSTERS EN LOS SIGUIENTES CONGRESOS:

1. Bright light therapy in aged subjects with mild cognitive impairment changes the emotional response

. **Congreso de la Sociedad Científica de Fisiología. Turquía (septiembre, 2011)**

2. Efectividad de la terapia de luz brillante en la percepción de salud y estado cognitivo en ancianos con demencia

. **Congreso de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG). Santiago de Compostela. España (junio, 2012)**

4.2. ESTUDIO 2: Estudio piloto sobre la efectividad de la terapia lumínica sobre la cronodisrupción a causa del envejecimiento.

1. Introducción

~~El sistema circadiano está formado por un reloj o marcapasos central, localizado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (NSQ), el cual posee un periodo endógeno de aproximadamente 24 horas en humanos. La actividad del NSQ permite el mantenimiento de los ritmos circadianos, esto es así porque a partir de neuronas aisladas del NSQ que han sido capaces de mostrar ritmos circadianos por su cuenta (Balsalobre et al., 1998; Brown & Azzi, 2013; Tosini & Menaker, 1996; Yamazaki et al., 2000), se puede afirmar que las señales ambientales sólo ayudan a sincronizar los ritmos biológicos (Ortiz-Tudela et al., 2014).~~

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 hormonales como el cortisol y la melatonina.

Las señales periféricas de entrada de información, llamados zeitgebers (del alemán "dador del tiempo") ayudan a sincronizar (poner en hora) este marcapasos. 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 tracto retinohipotalámico (TRH) formado por los axones de las células ganglionares de la retina. Estas células ganglionares fotosensibles (conocidas por sus siglas en inglés ipRGC, de intrinsically photosensitive retinal ganglion cells) se diferencian de los otros fotorreceptores (conos y bastones) porque contienen un fotopigmento llamado melanopsina en lugar de la rodopsina. La melanopsina es estimulada por una longitud de onda de 460-480nm del espectro visible, que corresponde a los tonos azules. Así, se puede suponer que es el espectro de luz azul más sensible al sistema circadiano (Bonmatí & Argüelles, 2015). La manifestación más clara de este ritmo circadiano es la alternancia del sueño y la vigilia, que se hace coincidir con la noche y el día, respectivamente.~~

~~Aun así, hay otros zeitgebers que participan en la sincronización del NSQ como son el ejercicio físico regular, el horario de las comidas y en menor medida, los contactos sociales.~~

Las señales de salida del NSQ transmiten información a las zonas del cerebro que intervienen en la regulación de los patrones de comportamiento, sueño-vigilia y

temperatura corporal, los centros neuroendocrinos y los órganos periféricos. Por ello, el NSQ envía proyecciones nerviosas, mediadores hormonales, como la melatonina o el cortisol, y señales físicas como el ritmo de temperatura corporal central (TCC) (Madrid & Rol, 2015). Algunos de las señales de salida más estudiados son:

La melatonina, es el mediador mejor caracterizado. Se trata de una hormona producida principalmente, pero no exclusivamente, en la glándula pineal (Ortiz-Tudela, 2015). Actualmente se conoce que su síntesis también se produce en órganos extraparietales no endocrinos como el cerebelo, el tracto gastrointestinal, el sistema inmunitario y la retina (Guerrero et al., 2007). La síntesis de la melatonina está regulada por una estimulación noradrenérgica y por una acción inhibitoria directa de la luz. Siendo así, su producción presenta un marcado ciclo circadiano, con niveles altos de melatonina durante la noche y con niveles bajos durante el día. Al ritmo circadiano de la melatonina también se le conoce como la "oscuridad química" (Madrid & Rol, 2015) y provoca una serie de efectos, entre los que se encuentran la inducción del sueño y la disminución de la TCC (Most et al., 2010).

Como se ha mencionado, dada la relevancia a que los organismos posean un buen funcionamiento y regulación de los ritmos circadianos, se han desarrollado técnicas que permiten evaluar objetivamente. El principal reto reside en que se han de evaluar múltiples variables sin interferir en las rutinas diarias de los sujetos. Para dar respuesta a esta premisa, se registran las salidas del reloj circadiano como: la temperatura periférica (TP), la actividad motora (AM), la luminosidad recibida, la melatonina en orina y otros, ya que se pueden medir fácilmente y en periodos largos, actuando como buenos marcadores del estado del sistema circadiano (Hofstra & de Weerd, 2008a; Ortiz-Tudela et al., 2014). Así, la monitorización del funcionamiento del sistema circadiano es clave para conocer la salud de un organismo.

~~El sistema circadiano sufre numerosos cambios desde el nacimiento, donde los ritmos circadianos son inmaduros e inherentemente inestables, hasta la edad adulta, donde los ritmos circadianos son totalmente estables, regulares y con una gran amplitud. La senescencia y algunas enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, trastornos visuales y el trastorno afectivo estacional (TAE) hace que se altere el correcto funcionamiento del NSQ y consecuentemente que se alteren otras funciones fisiológicas, de comportamiento y bioquímicas del organismo (Erren & Reiter, 2009). El término cronodisrupción (CD) o disrupción circadiana hace referencia a dicha perturbación del sistema circadiano.~~

La CD puede detectarse a partir de los registros de variables rítmicas controladas por el NSQ. Esta se manifiesta como una fragmentación y reducción de la amplitud de los ritmos, una pérdida total de la ritmicidad, una inestabilidad de fase entre diferentes

días, un retraso o un avance de fase extremos, períodos diferentes de 24 horas, o incluso como una inversión de fase de los ritmos circadianos. Todo ello, causa un deterioro y pérdida de la ritmicidad interna (Garaulet & Madrid, 2010; Ortiz-Tudela et al., 2012). Además, la pérdida de la coordinación entre los osciladores periféricos también puede conducir a la cronodisrupción (Dibner et al., 2010).

La CD puede producirse como consecuencia de alteraciones en uno o varios de los tres niveles de organización del sistema circadiano descritos anteriormente:

- Alteración de las señales de entrada al reloj biológico central. Los zeitgebers o sincronizadores externos (luminosidad, comidas, ejercicio físico y contactos sociales) se ven debilitados. La exposición a la luz ambiental es muy baja. Como ya se ha dicho, se estima que los individuos de 55 años reciben menos de la mitad de la información luminosa que la recibida por los individuos de 25 años (Lucas-Sánchez et al., 2015).
- Defectos del reloj. Diferentes estudios defienden que el deterioro del NSQ se debe a una disminución del número de neuronas y en una pérdida de su funcionalidad (Lucas-Sánchez et al., 2015).
- Defectos de las señales de salida del reloj. Como consecuencia del deterioro del NSQ, disminuye la secreción de melatonina. La consecuencia inmediata de una reducción de la concentración de melatonina sanguínea es la alteración del resto de los ritmos circadianos.

Hemos mencionado ya las alteraciones de carácter cognitivo (Proaño & Aguilar, 2004) y los cambios perjudiciales de todo tipo que la CD produce en el individuo (Ortiz-Tudela et al., 2012; Reiter et al., 2013), así como que el DCL podría ser un estadio inicial de demencia (Petersen et al., 1999, 2009). Generalmente, la autonomía de los ancianos con demencia está muy comprometida. Esta dependencia hace que los familiares o cuidadores les hagan ir a la cama más temprano, para ellos poder descansar de los cuidados constantes que estas personas requieren, y este hecho potencia el avance de fase y la alteración de los ritmos circadianos, que la CD y el deterioro cognitivo ya causan por sí solos.

Como ya se ha mencionado, cada vez hay más estudios que sugieren una posible reactivación del NSQ y la mejora del ritmo sueño-vigilia mediante la aplicación de TLB, la cual forma parte de la cronoterapia o terapéutica basada en los ritmos biológicos (Wu et al., 2007; Ancoli-Israel et al., 2003). De hecho se ha comprobado que las alteraciones en la consolidación de los ritmos en ancianos son reversibles cuando se efectúan modificaciones a la exposición de la luz (Ancoli-Israel et al., 2000; Dowling et al., 2007). Así, se ha visto que la exposición a la luz brillante con ratas viejas restaura la

amplitud circadiana del ritmo sueño-vigilia hasta alcanzar niveles similares a los de las ratas jóvenes (Lucassen et al., 1995).

La aplicación de terapia luz brillante (TLB) durante el día ha mejorado sustancialmente los efectos de distintas patologías en las que se ve deteriorado el sistema circadiano (Huang et al., 2002). Por ejemplo en el trastorno afectivo estacional (TAE) se han registrado tasas de respuesta alrededor del 60%, o ancianos con enfermedad de Alzheimer mejoran después de una semana de exposición a una intensidad luminosa que simula la luz natural.

El tratamiento consiste en la exposición a intensidades luminosas alrededor de los 10.000 lux (luz brillante) durante 30-120 minutos/día, la duración dependerá de la respuesta terapéutica deseada, pero generalmente oscila entre una y tres semanas (García-Corpas et al., 2008).

La terapia lumínica, a raíz de sus efectos sobre la secreción de melatonina, puede suponer para estos ancianos, sobre todo en las formas iniciales de la enfermedad, una solución complementaria a la terapia farmacológica. Se ha demostrado que sus efectos son más evidentes en aquellas patologías de demencia ligera o moderada gracias a que presentan el NSQ más intacto (Cardinali et al., 2010). Los efectos beneficiosos de la terapia lumínica pueden resumirse en: aumento de la estabilidad del sueño (disminución de los despertares durante el sueño), mejora de la calidad del sueño (sueño más profundo y reparador), aumento de la eficacia del sueño (disminuye el tiempo que se permanece en la cama sin dormir), aumento en la cantidad de sueño REM, disminución de la somnolencia diurna, mejora de las capacidades cognitivas, disminución e, incluso, eliminación de los cuadros alucinatorios, paliación de las alteraciones emocionales y disminución de la agitación nocturna (Ancoli-Israel et al., 2003; Dowling et al., 2007; Riemersma-Van der Lek et al., 2008).

Los objetivos del presente estudio son:

- Analizar y comparar los registros de actividad y temperatura periférica, así como la intensidad de luz expuesta a los sujetos, mediante parámetros circadianos indicativos de la estabilidad y consolidación del ritmo sueño-vigilia, antes, durante y después de la aplicación de terapia lumínica.
- Valorar la eficacia de la aplicación de la terapia lumínica en los niveles de melatonina en orina en los sujetos.

2. Material y Métodos

2.1. Sujetos

Se evaluaron 15 sujetos, 13 mujeres y 2 hombres con una media de edad 80 ± 5 años, afectos de distintos grados de deterioro, desde DCL a demencia moderada. El factor género no supuso un problema, ya que en anteriores estudios no se habían observado diferencias significativas para la respuesta a la terapia lumínica (Duffy et al., 1998; Klerman et al., 2001). Los sujetos estaban institucionalizados en horario diurno (8: 00h-18: 00h, de lunes a viernes), en el Centro "Virgen María de Nùria" (Palma).

Los criterios de inclusión fueron:

- Sujetos mayores de 65 años institucionalizados en el Centro de día "Verge Maria de Nùria".
- Sujetos sin alteraciones perceptibles, visuales y auditivas.
- Sujetos afectados de deterioro cognitivo leve a demencia moderada según criterios establecidos a partir del Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein, 1975) Todos los sujetos presentaban puntuaciones entre 11 y 25 puntos (Tabla 9).

Clasificación	Rango Puntuación MMSE
Deterioro Cognitivo Leve (DCL)	21 a 25
Deterioro Cognitivo Moderado (Demencia Leve)	17 a 20
Deterioro Cognitivo Moderadamente Grave (Demencia Moderada)	11 a 16

Tabla 9. Criterio diagnóstico de DCL a demencia moderada según rango de MMSE (Eisdorfer & Cohen, 1992).

Los criterios de exclusión fueron:

- Sujetos que participaran en algún otro ensayo clínico.
- Sujetos con problemas de capacidades perceptivas (visión y audición), que no les permitiera someterse a una sesión de una hora y media diaria de luz brillante a lo largo de una semana (valorado por su oculista habitual).
- Sujetos que tomaran medicación que pudiera afectar a la sincronización del ciclo sueño-vigilia.

Todos los participantes en el estudio y/o sus familiares fueron informados previamente sobre el propósito y los procedimientos que se emplearían en este. Posteriormente firmaron un consentimiento informado. Sin embargo, se informó tanto a los sujetos como a sus familiares/cuidadores que podían abandonar el estudio en cualquier

momento sin tener que explicar los motivos por el que lo hacían. Todos los datos recogidos en el estudio (cuestionarios, valoraciones, etc.) fueron tratados de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal (BOE nº298, 14 de diciembre 1999). El estudio contó con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de las Islas Baleares (IB 1409/10 PI).

2.2. Instrumentos

- Para el registro de los parámetros circadianos de actividad, TP y exposición a la intensidad de luz, se utilizaron los sensores mencionados (apartado 3.3.1. del método)(Ortiz-Tudela, 2010 et al.; Sarabia et al., 2008) (Figura 20) y según protocolo mencionado.

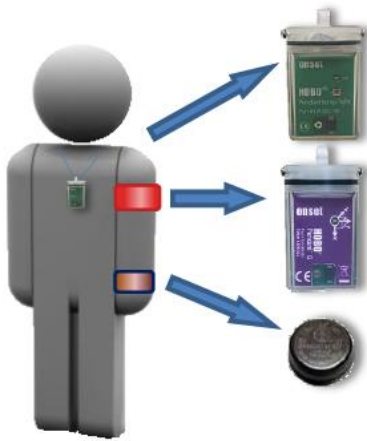


Figura 20. Esquema de los sensores para la determinación de los diferentes parámetros: actividad motora (brazo), temperatura periférica (muñeca) y exposición a luz (colgante al cuello).

Los sujetos llevaron los sensores de forma continua durante las tres semanas de registro (los datos del fin de semana no se tuvieron en cuenta) y sólo se les quitaban para la higiene diaria. El sensor de luz se lo quitaban al ir a dormir para evitar las molestias, aunque se dejaba en la mesita de noche para grabar la misma intensidad de luz que recibían durante la noche.

- Para el análisis de los niveles de melatonina se recogía la muestra de orina de la primera hora de la mañana, y por tanto, se hacía en el domicilio con ayuda de los familiares. La muestra era recogida con un recipiente adecuado y estéril y se llevaba al Centro de día para su conservación y posterior tratamiento en el laboratorio de investigación.

2.3. Procedimiento

La información que se dio a los participantes y / o sus familiares fue básica para un buen funcionamiento del estudio. Esta información se dio durante la primera fase del estudio y, durante el transcurso del mismo, se informó de la evolución observada en los participantes, lo que permitió la colaboración de los familiares o cuidadores y de las propias personas mayores, consiguiendo de esta forma que se sintieran más implicados.

El estudio se estructuró en las siguientes fases:

- FASE I. Elección y clasificación de la muestra. Obtención de las puntuaciones del MMSE.

Para la elección y clasificación de la muestra se partió de la información previa con relación al estado cognitivo de cada uno de los ancianos institucionalizados en el centro mediante el MMSE. A partir de esta información se seleccionaron los 15 ancianos participantes para el estudio, los cuáles presentaban un grado de deterioro cognitivo desde DCL a demencia moderada. Los ítems evaluados por el MMSE incluyen orientación temporal y espacial, fijación recuerdo, atención-cálculo, memoria diferida y lenguaje (denominación, repetición, comprensión, lectura y escritura) y capacidad visoconstructiva.

- FASE II. Información y firma del consentimiento informado.

Una vez llevado a cabo la información detallada del estudio a familiares o representantes legales o tutores de los ancianos se procedió a la firma del correspondiente consentimiento informado.

- FASE III. Estudio previo de las variaciones circadianas.

Durante la semana previa a la aplicación de luz brillante (semana 1) y en un período de 5 días (se excluyó el fin de semana por la alteración de los hábitos diarios), se procedió a analizar todos los parámetros relacionados con la consolidación de los ritmos circadianos:

- Registro de actividad motora

Se emplearon los actímetros de brazo que registraban la actividad y posición del sujeto continuamente (Figura 20). Los datos de actividad y paralelamente las de TP, permitieron analizar los parámetros relacionados con el ciclo sueño-vigilia. La actimetría se ha propuesto como un buen sustituto de otras metodologías como la polisomnografía o el registro de TCC, para los estudios de sueño; metodologías que son mucho más invasivas (Ortiz-Tudela et al., 2010).

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

Para completar los datos de actimetría, se elaboró una agenda diaria de sueño-actividad (24 horas) (Figura 21) que fue completada por cada sujeto o el familiar/cuidador, en caso de que el anciano no pudiera hacerlo. La agenda debía recoger los periodos de sueño y de actividad durante el tiempo que los sujetos estuvieran en su domicilio. Simultáneamente, se elaboró una segunda agenda igual al anterior para registrar los períodos de sueño-actividad durante el tiempo que los sujetos estuvieran institucionalizados. En la agenda se debía anotar si en algún momento el sueño hubiera tenido alguna interrupción importante y el momento que se había dado. También se debía registrar los períodos de sueño diurno (siesta) si es que se producían.

FECHA:											
0:00	1:00	2:00	3:00	4:00	5:00	6:00	7:00	8:00	9:00	10:00	11:00
12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00	21:00	22:00	23:00

Comentarios:

|

Figura 21. Agenda de sueño. Muestra de una de las hojas de la agenda de sueño utilizada durante el estudio.

- Registro de TP.

La TP, junto con la luz, es uno de los ritmos marcadores más importante, por lo tanto, es un buen indicador de la fase en que se encuentra su sistema circadiano. Se empleó el sensor de TP (Figura 20), que los sujetos llevaban en la muñeca aislado de la temperatura ambiental.

- Cuestionario de calidad de Sueño de Oviedo (COS) (Bobes, 1998).

Se pasó el COS, cuestionario de ayuda diagnóstica para los trastornos del sueño tipo insomnio e hipersomnia según los criterios DSM-IV y CIE-10, cuyo procedimiento de evaluación e interpretación se ha explicado en el apartado 3.3.2. (apartado método).

El registro de la actividad, la actividad motora y la confección de las agendas de sueño se llevó a cabo de forma continuada durante las fases III, IV y V.

- Recogida de muestras de orina.

Para el análisis de melatonina en orina se empleó una muestra de 9 sujetos de los 15 seleccionados. La reducción de la muestra se debió a las limitaciones del análisis bioquímico.

La recogida de muestras se llevó a cabo según el procedimiento explicado en el apartado 3.3.2. (apartado método).

- FASE IV. Aplicación de terapia lumínica.

Durante cinco días consecutivos (semana 2), se expuso a diario a los ancianos a luz brillante (7000-10000 lux a 1 metro de distancia), una media de unos 90 minutos, durante un período matinal comprendido entre las 10:00-12:30 a.m. La hora de exposición a la luz se decidió, de acuerdo con la literatura, que demuestra unos resultados óptimos durante la mañana en relación con el avance de fase en el ciclo sueño-vigilia (por reducción de la amplitud del factor circadiano) asociado al envejecimiento (Rial et al., 2007).

Ya se ha mencionado que no existe consenso sobre los niveles de iluminación más adecuados, ni sobre el tiempo que deben durar las sesiones. Se acepta que existe una relación inversa entre ambos, a mayor intensidad de lux menor tiempo de exposición.

Nuevamente, para la aplicación de TLB se utilizó el montaje ya descrito en el apartado 3.3.1. del método y el estudio 1 (Figura 22), y los sensores de luz como colgantes (Figura 20).

Durante esta fase se seguía registrando la actividad motora, la TP y la intensidad de luz, además de recoger las muestras de orina como se explicó en la fase III.

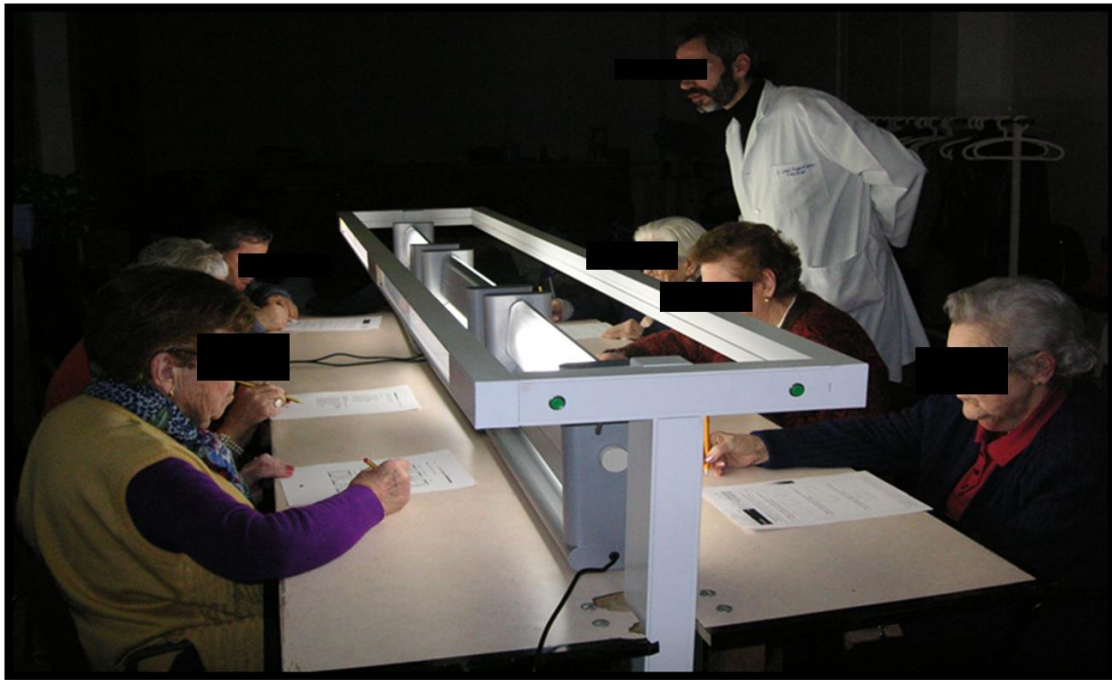


Figura 22. Diseño de la mesa para la aplicación de TLB.

- FASE V. Estudio posterior a TLB de las variables circadianas.

Durante la semana posterior a la terapia lumínica (semana 3) se siguieron registrando la actividad motora, la TP, la exposición a la intensidad de luz y la recogida de muestras de orina, como en las fases III y IV.

2.4. Análisis de los datos

Los datos de actividad motora y de temperatura periférica obtenidas inicialmente se sometieron a un proceso de filtrado automático para eliminar posibles artefactos, como, por ejemplo, aquellos producidos cuando los sujetos se quitaban los sensores para bañarse. Todos los datos que se desviaban en más de 3 veces de la desviación estándar de la media fueron eliminadas, así se cubría el 99,7% de la distribución normal de los datos, descrito anteriormente por Ortiz-Tudela et al. (2010).

Se llevaron a cabo pruebas paramétricas y no paramétricas para caracterizar los ritmos de TP y de actividad motora. Las pruebas paramétricas empleadas fueron el análisis del coseno y el test de Rayleigh y las pruebas no paramétricas fueron el estudio del índice de función circadiana (CFI).

Los análisis paramétricos y no paramétricos se llevaron a cabo utilizando el software "Circadianware" v7.1.1. (Campos et al., 2010). Los resultados se expresaron como media \pm error estándar de la media (SEM). El análisis estadístico de los datos entre las medidas de tiempo diferente (1ª, 2ª o 3ª semana) se llevó a cabo con el análisis de la

varianza (ANOVA para medidas repetidas) seguido por el test de Bonferroni post hoc, empleando el programa de estadística SPSS 7.0 (Statsoft, Inc. 1984 hasta 2004).

Con el análisis de las muestras de orina también se realizó un (ANOVA de un factor) de modelo general lineal para medidas repetidas seguido por el test de Bonferroni post hoc, utilizando el programa de estadística SPSS 7.0 (Statsoft, Inc. 1984- 2004).

3. Resultados

3.1. Terapia Lumínica

El contraste de luz día-noche es importante a la hora de la CD, ya que está demostrado que la exposición a la luz por la noche altera el reposo nocturno, desajusta el ritmo e incrementa la desincronización (Ortiz-Tudela et al., 2012). Los valores de intensidad lumínica que los sujetos recibieron durante las 3 semanas de tratamiento y promediados en 24 horas (Figura 23), muestran que se obtienen valores muy bajos durante el día y la noche. La luz a la que estaban expuestos los sujetos durante el día eran muy baja. En todo caso, es verdad que se respetaba la oscuridad nocturna con valores que disminuía entre las 21:00 y 22:00, que debía coincidir con el apagado de luces en las habitaciones a la hora de acostarse. Los dos picos de intensidad lumínica que se observan alrededor de las 8:00 y las 18:00 horas, corresponden a los momentos en el que los sujetos entraban y salían del centro. La gráfica permite observar un pico de intensidad adicional durante la segunda semana, entre las 10:00 y las 11:30 horas, coincidiendo con el período de aplicación de la luz brillante. El análisis estadístico, empleando un ANOVA de un factor, mostró diferencias significativas entre las semanas pre y post TLB respecto a la semana de TLB (Figura 23).

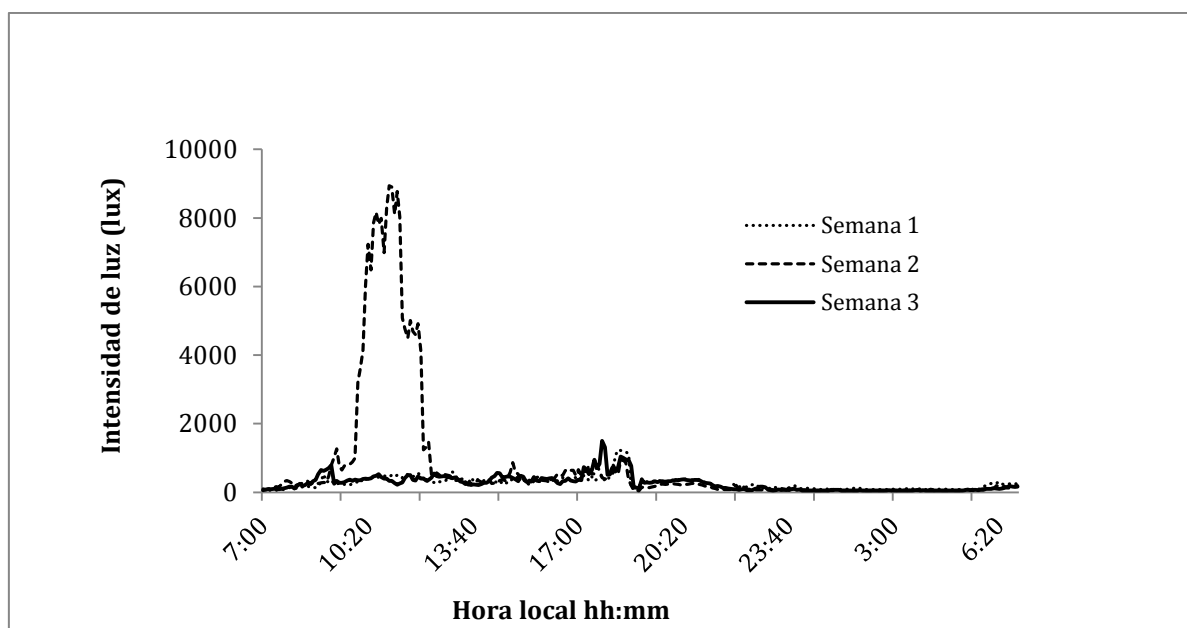


Figura 23. Comparación de la media de intensidad de luz a la que estaban expuestos los sujetos (en

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

$\log_{10} \pm SEM$) durante las tres semanas de registro. Se utilizó ANOVA de un factor seguido de un test de Bonferroni post hoc (** $p < 0,01$; semana 1-semana 2; * $p < 0,05$, semana 2-semana 3, $F_{(2, 141)}: 17,03$).

3.2. Temperatura periférica y actividad motora

Como ya se ha mencionado, un buen sistema para evaluar el estado del sistema circadiano, en condiciones normales, es el análisis de la TP junto con la actimetría en un período de 24 horas. La Figura 24 muestra esta relación durante las tres semanas, una vez registrados y promediados los datos de todos los sujetos (explicado en materiales y métodos). Esta representación ofrece una imagen visual rápida para la observación de los dos ritmos, que después ha de confirmarse con los resultados de los parámetros circadianos (Tabla 10). Se puede observar, como era previsible, que la TP presenta valores más altos durante la noche, coincidiendo con los valores más bajos de actividad motora, durante las tres semanas de registro. La actividad presenta una relación inversa. Se puede observar una actividad nocturna más fragmentada en la semana 1, respecto a las otras dos, y un ritmo de temperatura que parece menos fragmentado y más sincronizado con el ritmo de actividad a la semana 2 (Figura 24B). En la semana 3 se puede ver un aumento de la TP nocturna.

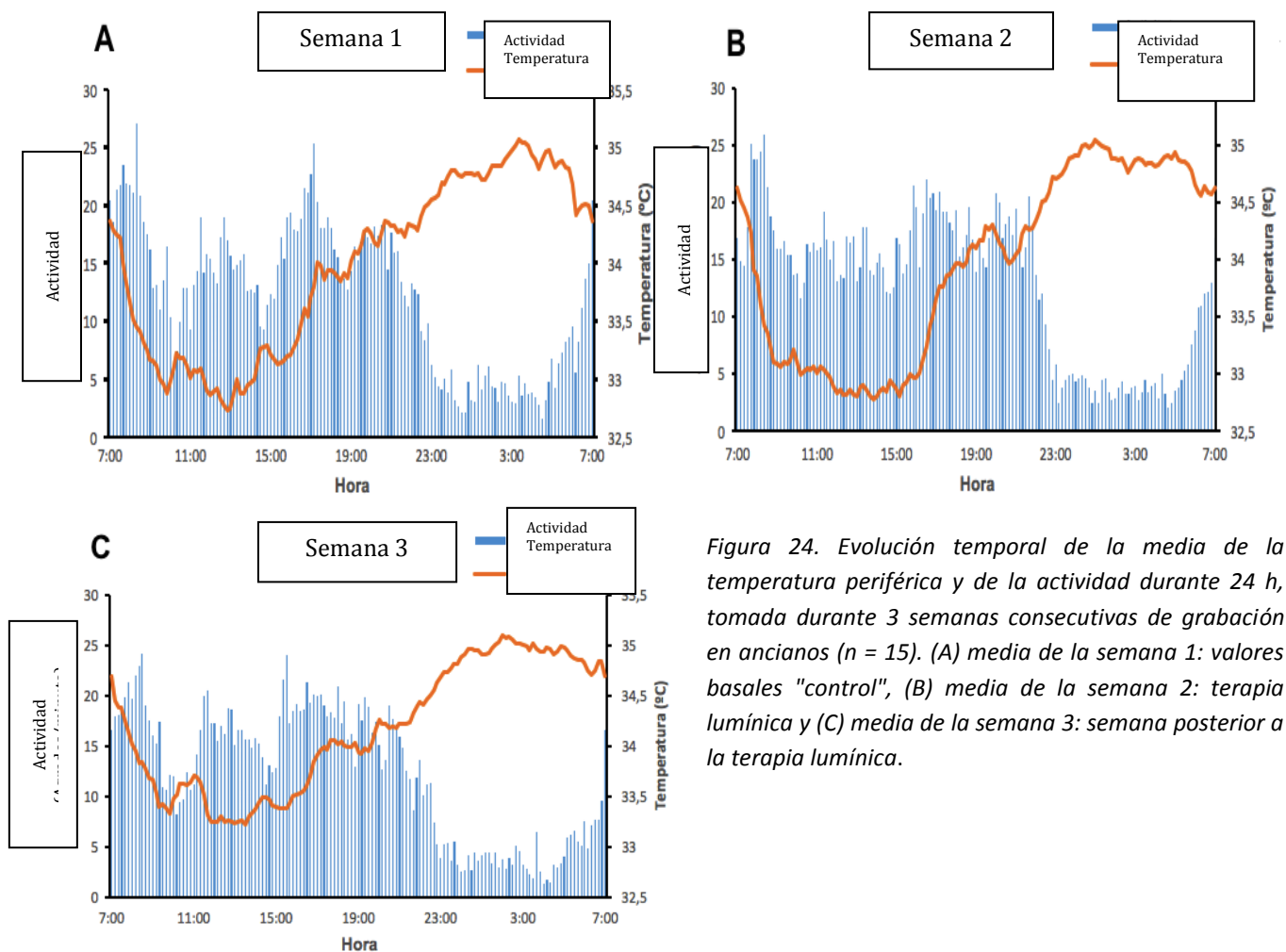


Figura 24. Evolución temporal de la media de la temperatura periférica y de la actividad durante 24 h, tomada durante 3 semanas consecutivas de grabación en ancianos ($n = 15$). (A) media de la semana 1: valores basales "control", (B) media de la semana 2: terapia lumínica y (C) media de la semana 3: semana posterior a la terapia lumínica.

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

Los parámetros circadianos analizados a partir de estos ritmos se pueden observar en la Tabla 10.

	SEMANA	SEMANA	SEMANA	Anova $F_{(3,108)}$	Comparación p entre semanas		
	1	2	3		1 - 2	1 - 3	2 - 3
TEMPERATURA							
Mesor	32,51 ± 0,32	33,46 ± 0,25	33,95 ± 0,22	F=7,22, p=0.02	p>0,02	p>0,01	p=0,14
Amplitud	1,63 ± 0,09	1,87 ± 0,04	1,69 ± 0,08	F=9,74, p=0.03	p=0,02	p>0,06	p=0,04
Acrofase	1:20 ± 0,37	2:10 ± 0,33	1:18 ± 0,37	F=8,12, p=0.08	P=0,05	p=0,85	p>0,04
Rayleigh	0,78 ± 0,13	0,85 ± 0,11	0,86 ± 0,09	F=10,64, p=0.03	p=0,02	p=0,03	p=0,82
CFI	0,53 ± 0,03	0,54 ± 0,02	0,53 ± 0,02	F=5,87, p=0.05	p=0,05	p=0,45	p>0,05
ACTIVIDAD							
Mesor	11,78 ± 1,08	12,82 ± 1,04	11,45 ± 1,01	F=4,55, p=0.04	p=0,12	p=0,17	p=0,02
Amplitud	5,85 ± 0,44	7,53 ± 0,92	7,61 ± 0,8	F=5,62, p=0.01	p=0,004	p=0,002	p=0,88
Acrofase	13:12 ± 0,46	14:15 ± 0,02	14:13 ± 0,02	F=2,56, p=0.08	p=0,03	p=0,02	p=0,62
Rayleigh	0,68 ± 0,07	0,83 ± 0,06	0,79 ± 0,08	F=6,22, p=0.03	p=0,03	p=0,05	p=0,56
CFI	0,48 ± 0,03	0,52 ± 0,02	0,53 ± 0,01	F=3,87, p=0.05	p=0,014	p=0,05	p=0,59

Tabla 10. Análisis paramétrico y no paramétrico de los parámetros de la temperatura periférica y de actividad, presentado como media ± SEM y utilizando Análisis de Varianza (ANOVA de un factor) y test de Bonferroni post hoc (se considero $p \leq 0,05$, para diferencias significativas)

Tanto la amplitud como el mesor del ritmo de temperatura y de actividad aumentan en la segunda, en el caso de la temperatura el aumento del mesor se prolonga a la tercera semana. La acrofase, en ambas variables presenta un retraso significativo en el caso de la temperatura, entre la semana 1 y la 2; lo mismo en la actividad, el retardo de la acrofase de la actividad se alarga a la tercera semana. La estabilidad del ritmo, medido mediante el cálculo del test de Rayleigh, presenta un aumento en la semana 2 con relación a las dos variables. Los aumentos de CFI no llegan a ser significativos, pero se presentan en las dos variables.

Para incidir en las diferencias observadas, se analizó las diferencias día/noche de las medias de los ritmos de las dos variables (Figuras 25 y 26), durante las tres semanas. Para separar entre el día y la noche se tuvo en cuenta las horas de levantarse y acostarse a partir de las agendas de sueño.

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

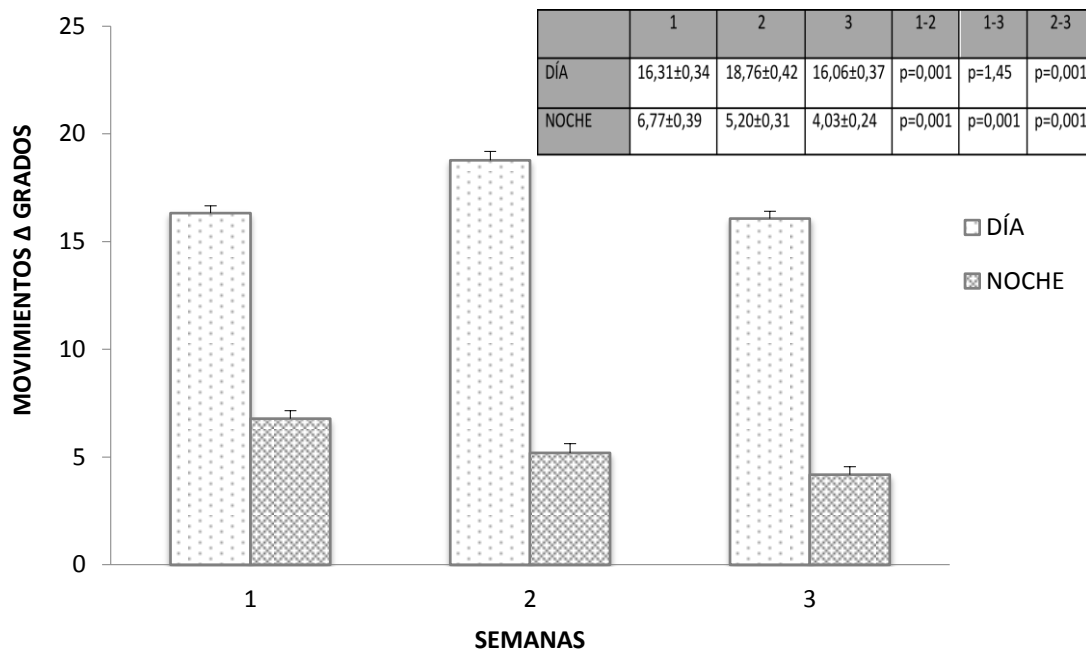


Figura 25. Diferencias de actividad motora entre del día y la noche durante las tres semanas. Los resultados se expresan como media ± SEM. Se utilizó la T de Student para obtener la comparación de medias (se considera significativo $p \leq 0,05$).

Observando las figuras, la TP nocturna presenta un aumento a partir de la semana 2 que llega a ser significativo y se prolonga a la semana 3. Lo mismo ocurre con la actividad en sentido inverso. La disminución de la actividad y el aumento de la TP durante la noche son indicativos de un mayor ajuste del ritmo. El ritmo de actividad nocturna es muy importante a la hora de valorar el descanso nocturno e indirectamente el ritmo de sueño. El aumento de la actividad diurna es significativo en la segunda semana, aunque no se mantiene después de la TLB.

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

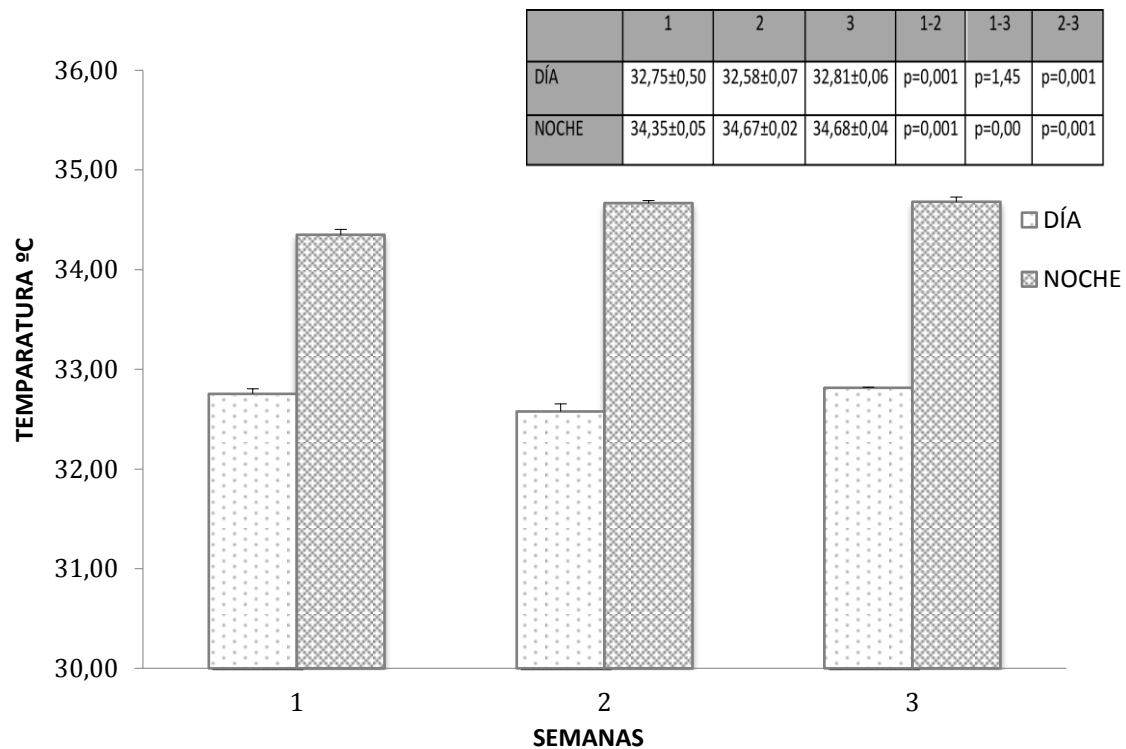


Figura 26. Diferencias de temperatura periférica entre del día y la noche durante las tres semanas. Los resultados se expresan como media ± SEM. Se utilizó la T de Student para obtener la comparación de medias (se considera significativo $p \leq 0,05$).

3.3. Niveles de Melatonina

Los niveles de 6-sulfatoximelatonina (aMT6s) en orina de las muestras nocturnas (23:00-7:00 horas) de 9 de los 15 sujetos que forman parte del estudio piloto, se presentan en la Figura 27.

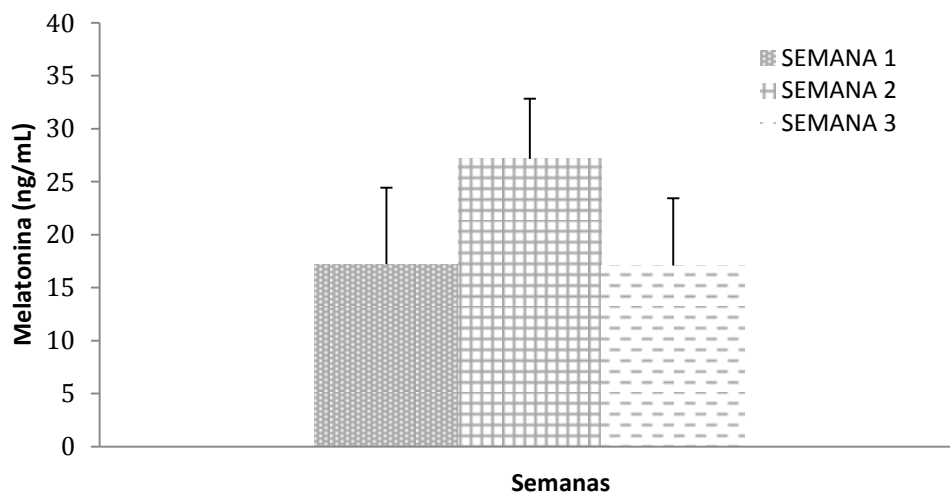


Figura 27. Comparación de los niveles de 6-sulfatoximelatonina en orina (aMT6s) medida durante 3

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

semanas consecutivas en ancianos (n = 9). ANOVA de un factor, aMT6s vs. secreción entre las diferentes semanas de estudio. No se observan diferencias significativas entre las distintas semanas ($F_{(2,32)} = 0,71, p > 0,49$).

Se observa un aumento en los niveles de melatonina nocturna excretada durante la segunda semana (incremento de un 57,76%, respecto a la semana 1). Los resultados no son significativos, pero además son inferiores a los valores mínimos esperados para personas mayores sanas de 65 años (1.010 ± 580 ng/mL) (Mahlberg et al., 2006).

4. Discusión y Conclusiones

Ya se ha comentado la posible reversibilidad de los ritmos circadianos con un aumento de las señales ambientales que llegan al NSQ, en especial la luz (Lucassen et al., 1995; Ancoli-Israel et al., 2003). Así, se ha comprobado que la exposición diaria a la luz brillante de unos 10.000 lux de intensidad (que mimetiza los efectos de la luz natural) incrementa la eficiencia del sueño nocturno, mejora el estado de alerta diurno, corrige el avance de fase en el ritmo de TP y, además, mejora la capacidad física y cognitiva (Badia et al., 1991; Lovell et al., 1995; Wu & Swaab, 2007). Si bien, no hay consenso en cuanto a la hora de exposición a la luz, hay algunos estudios que apuntan en el sentido de que la exposición a la luz durante la mañana es lo que consigue mejores resultados, como un aumento del periodo de sueño nocturno, y una disminución de los periodos de sueño durante el día (Mishima et al., 1999, 2001).

4.1. TLB

El sensor HOBO Pendant (Light Data Loggers UA-002-64, Onset Computer, Bourne, Massachusetts, USA) que llevaron los sujetos durante tres semanas que duró el estudio, permitió registrar la incidencia de luz que recibieron. Los resultados de la Figura 23 muestran el pico de luz de TLB aplicado durante la semana 2 (como en el estudio 1), a partir de las 10:00 de la mañana y durante un período aproximado de 90 minutos. Se observa dos picos de intensidad elevada, por la mañana y por la tarde, coincidiendo con la entrada y la salida del centro de los sujetos (08:00 y 18:00 respectivamente), único momento del día en que recibían luz natural. En todo caso, estas exposiciones a la luz natural eran similares durante las tres semanas, de tal forma que la aplicación de la terapia lumínica es la que podía explicar las diferencias encontradas. El resto del tiempo, los ancianos estaban expuestos a intensidades lumínicas que generalmente eran bajas (200-300lux). Su rutina diaria, una vez salían del centro, tampoco permitía una exposición lumínica elevada, ya que la mayoría volvían a casa y las intensidades lumínicas seguían siendo bajas. Esto concuerda con lo mencionado anteriormente y con lo mostrado en otros estudios, donde se ha encontrado que las personas mayores institucionalizadas están expuestas a niveles significativamente menores de luz ambiental, comparado con individuos jóvenes

(Lucas-Sánchez et al., 2015). Uno de los objetivos de la terapia lumínica es mimetizar las condiciones de exposición lumínica propias a la de los adultos jóvenes.

Sin embargo, la Figura 23 muestra también, un nivel de oscuridad adecuado durante las horas nocturnas. Esto es muy importante, ya que los ciclos de luz-oscuridad están correlacionados positivamente con un mejor ajuste de los ritmos circadianos. Si bien los sujetos de estudio no estaban expuestos a buenas intensidades lumínicas de día, sí alcanzaban el nivel adecuado de luz reducida por la noche. Esto también puede haber contribuido a unos ritmos de TP y actividad bastantes conservados (Figura 24).

4.2. Temperatura periférica y actividad motora

Se trataba de ver si la TLB provocaba cambios en el ajuste del ritmo circadiano sueño-vigilia. Los resultados de esta relación demuestran una pérdida de la fragmentación de la TP diurna y una disminución de la actividad nocturna en las semanas 2 y 3 (Figura 24). El análisis de los parámetros circadianos con pruebas paramétricas y no paramétricas, así lo demuestran (Tabla 10). En la semana 2 se produce un aumento significativo de la amplitud y del mesor a las dos variables. En el caso de la TP se prolonga a la tercera semana, lo que podía indicar que el efecto de la terapia lumínica perdura en el tiempo. Los retardos en la acrofase que se observan de forma puntual en la semana 2 son indicativos de que la TLB puede ser efectiva en retardar la fase ante adelantos de fase alterados, frecuente en el envejecimiento con CD. Si observamos el ritmo de actividad motora de los sujetos se puede apreciar que presentan valores bajos de actividad a partir de las 21:00 o 22:00 horas (Figura 24). Además, en las agendas de sueño llevadas a cabo por los familiares/cuidadores de los ancianos o por ellos mismos, por norma general, se referían a que los sujetos iban a dormir entre las 21:00-22:00 horas. Estos datos concuerdan con estudios anteriores (Duffy et al., 1998; Campbell et al., 1995a, 1995b, 1995c; Klerman et al., 2001), confirmando el posible avance de fase de los ritmos circadianos endógenos durante el proceso de envejecimiento.

Estos resultados, también concuerdan con los obtenidos por Ancoli-Israel et al.(2002), que observaron que el aumento en la exposición a la luz brillante durante la mañana retrasó la acrofase del ritmo de actividad. Un retraso de fase puede generar mejor calidad de vida, tanto para los ancianos como para los familiares o cuidadores, ya que favorecer un mayor contacto social permite que los ancianos no vayan a dormir tan pronto y lleven un ritmo de actividad-reposo más próximo a los sus familiares. En base a estos resultados se puede sugerir que la exposición a la luz resincroniza temporalmente el ritmo, observándose en los valores de amplitud, que indican una mayor oscilación, y en el retraso de fase, que indica un mejor ajuste al patrón de 24 horas. Estos resultados se ven apoyados con el valor de la constante de Rayleigh que

tiende a aumentar desde la segunda semana, la cual es un indicativo de una mayor estabilidad del ritmo. El hecho de que algunas de las diferencias no se mantengan a la semana 3 o por el contrario, en el caso de la TP sea más efectiva a la semana 3, pueden indicar un efecto puntual y poco duradero de la aplicación de la luz en cuanto a la actividad, y un efecto más duradero en el caso de la temperatura. Este mismo hecho, se ha visto en otros estudios previamente citados. En ambos casos, sería necesario realizar estudios más largos, tanto en el registro de datos, como en la aplicación de la terapia lumínica.

Todos estos resultados son aún más evidentes cuando se comparan los periodos día/noche de los registros de ambas variables a lo largo de las tres semanas (Figuras 25 y 26). La TP aumenta significativamente por la noche, efecto más evidente en la semana 3, si bien, ya mostrado en la semana 2 (ver la Figura 26). Esta diferencia entre el día y la noche a la semana 2, que era previsible, va acompañada de una disminución de la TP diurna, haciendo que el contraste entre el día y la noche aumente. Este contraste, fue muy evidente en relación a la actividad (Figura 25) con un patrón inverso al de la TP. El incremento del contraste día/noche de ambas variables y la disminución de la actividad nocturna es un indicador indirecto de la mejora en el sueño, tal como se ha observado en estudios anteriores (Lyketsos et al., 1999; Ortiz-Tudela et al., 2011). Estos resultados concuerdan con los resultados obtenidos por Lyketsos et al. (1999) donde también se indica que el tratamiento con terapia lumínica provoca mejoras en las horas de sueño nocturnas, en este sentido la TLB es un sistema que ha resultado eficaz.

4.3. Niveles de Melatonina

La bibliografía referente a los niveles de 6-sulfatoximelatonina (AMT6s) nocturnos demuestra que los valores son muy diversos, sobre todo si se habla de los trabajadores nocturnos, con trabajo a turnos. Cuando se refiere a ancianos con DCL o demencia en sus primeras fases, la bibliografía es más bien escasa.

Obayashi et al. (2012), demostraron que la exposición a la luz natural diurna aumentaba la secreción nocturna de melatonina en personas mayores, mediante los niveles de excreción urinaria de aMT6s. Los resultados de este estudio demuestran datos similares mediante la exposición a TLB (semana 2), obteniendo valores de excreción de aMT6s aumentados, aunque no resultaron significativos respecto a los valores basales significativos (Figura 27). Utilizar los niveles excretados de aMT6s resulta un procedimiento adecuado para estimar indirectamente los niveles de melatonina. Un estudio de Basket et al. (1998), correlacionan la melatonina en plasma y aMT6s en orina de personas mayores durante 24 horas; se demuestra que la

excreción de aMT6s en orina es un buen estimador de la secreción plasmática en personas mayores con una función renal conservada.

Valores normativos de los niveles del metabolito los podemos encontrar en un estudio de Mahlberg et al. (2006) que estima valores de 1.010 ± 580 ng/mL, con variaciones individuales muy elevadas, explicadas por las variaciones en la cantidad de tejido pineal (no calcificado) (Reither, 1981; Kunz, 1999), sin embargo, son valores correspondientes a ancianos sanos.

Algunos antecedentes de estudios con ancianos con demencia los podemos encontrar en Liu et al. (1999), que concluyeron que la probabilidad de detectar niveles bajos de melatonina en plasma es significativamente mayor para ancianos con demencia. Magri et al (2004) midieron los niveles del metabolito en orina y melatonina plasmática en jóvenes, ancianos sanos y con demencia. Los resultados concluyen que se produce una disminución más acentuada de la amplitud del ritmo de la melatonina en personas con edad más avanzada y mayor deterioro cognitivo. En esta línea, Luboshitzky et al. (2001), tratan de determinar la excreción urinaria de aMT6s junto con patrones de actigrafía de sueño-vigilia de pacientes con EA en sus hogares. Se compararon los resultados de los valores totales en 24h de aMT6s de sujetos jóvenes, personas mayores normales y EA tratados con un inhibidor de la colinesterasa y EA no tratados. La tendencia era una disminución en la excreción según mayor deterioro cognitivo, pero los resultados no correlacionan los patrones en la alteración de sueño en pacientes con EA. Por otra parte, Saksvik-Lehouillier et al. (2015), examinan los niveles del metabolito en orina y el sueño de personas mayores, encontrando una asociación inversa entre bajos niveles del metabolito nocturno con el empeoramiento de la somnolencia diurna, eficiencia y latencia de sueño. Además, un estudio reciente (Kulesh et al., 2016) relaciona inversamente los niveles de 6-sulfatoximelatonina con la puntuación de MMSE en mayores de 60 años que habían sufrido un accidente cerebrovascular.

Si bien la tendencia en la disminución de los niveles de melatonina o de su metabolito en orina, está clara, faltan valores de referencia en ancianos con DCL a demencia moderada, lo que impide, en parte, discutir los resultados obtenidos en este estudio (Figura 27), valores muy bajos si los comparamos con los obtenidos por Mahlberg et al. (2006) en ancianos sanos.

Se requiere de más estudios sobre la excreción del metabolito en ancianos del DCL a demencia moderada, lo que permitiría obtener valores de referencia para poderlos comparar con ancianos sanos y ver la relación con el envejecimiento y la CD, y podría confirmar los efectos sincronizadores de la melatonina con la CD por sus efectos antioxidantes y neuroprotectores (Reiter et al., 2013).

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

El presente estudio presenta las mismas limitaciones que el estudio 1 en relación al tamaño de la muestra, al hecho que fueran ancianos y a la medición de la TP.

Las conclusiones del estudio confirman, en parte, la hipótesis planteada:

La aplicación de TLB durante un periodo aproximado de 90 minutos por la mañana, en una muestra de ancianos institucionalizados y expuestos a bajas intensidades lumínicas, consigue revertir los efectos de la CD asociada al envejecimiento. Los efectos conseguidos son:

- Un retraso de fase en los ritmos de TP y actividad motora (valores de acrofase retrasados tanto en la TP como en la actividad) significativo en el caso de la TP.
- Un aumento de la amplitud en los ritmos de TP y actividad motora.
- Una mejora de la estabilidad del ritmo (aumento de la constante de Rayleigh).
- Aumento del contraste día/noche en ambas variables (actividad motora y TP), lo que repercute directamente sobre el ritmo sueño-vigilia.
- Reducción de la fragmentación nocturna en el caso de la actividad motora.

La TLB no consigue aumentar significativamente los valores de los niveles de melatonina en orina, alcanzándose valores inferiores a los normales.

Por tanto, se demuestra que la exposición lumínica de los sujetos debería ser mayor de la que reciben, en el centro de día en que están institucionalizados, para poder favorecer una buena sincronización del NSQ por la acción de la luz, que es la señal de entrada más importante. Si las condiciones lumínicas del centro de día se cambiaran (intensificando la intensidad lumínica recibida por los sujetos), podría ayudar a que los ancianos ajustasen mejor los ritmos de temperatura, actividad motora y melatonina, tal como se ha reflejado en los resultados del estudio.

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

ESTE ESTUDIO PILOTO FORMA PARTE DE DOS TRABAJOS FINALES DE MÁSTER EN NEUROCIENCIAS DE LA UIB:

- DEFENDIDO POR MARIA DEL MAR FIOL DE ROQUE EN SEPTIEMBRE DE 2013 Y FUE PRESENTADO CON PUBLICACIONES TIPO POSTERS:

1. Bright Light Exposure Improves the Sleep-Wake Rhythm in Institutionalized Elder
. **Congreso Mundial de Medicina del Sueño (Sociedad Española del Sueño).**

Valencia. España (septiembre, 2013)

2. Deep Disturbances in body temperature and waking/sleep rhythms in a case of Wilson disease

. **Congreso de la Sociedad Española de Neurociencias (SENC). Oviedo. España (septiembre, 2013)**

- DEFENDIDO POR MARÍA GRACIA VALLÉS AMENGUAL EN SEPTIEMBRE DE 2016 (ESTUDIO AMPLIADO Y CONTINUACIÓN DEL ANTERIOR)

4.3. ESTUDIO 3: Diferencias de los efectos en la disponibilidad de luz sobre los ritmos circadianos en personas mayores institucionalizadas.

Esta parte del documento es una adaptación, traducida al castellano, del artículo *Effects of differences in the availability of light upon circadian rhythms in institutionalized elderly*, publicado en septiembre de 2017, en la revista *Chronobiology International*, por: José Ángel Rubiño, Antoni Gamundi, Mourad Akaarir, Francesca Cañellas, Rubén Rial, Neus Ballester y M. Cristina Nicolau. Ver ANEXO

1. Introducción

Las entradas al sistema circadiano humano dependen de células ganglionares de la retina específicas que envían la señal fótica, a través del tracto retino-hipotalámico al marcapasos central, el núcleo supraquiasmático (NSQ) (Moore et al., 2002). La salida del NSQ estimula la secreción de melatonina desde la glándula pineal durante el período oscuro. La melatonina, es así el principal efector del sistema circadiano y el principal indicador de la actividad rítmica de todo el organismo (Brainard et al., 1983; Honma et al., 1992).

El arrastre del reloj endógeno permite mantener una fase apropiada entre el tiempo del entorno y la actividad NSQ. La capacidad de arrastre es una propiedad fundamental de los sistemas circadianos por la cual la fase del reloj interno (τ) se sincroniza con la fase de los estímulos de arrastre (T) de acuerdo con el ciclo geofísico de 24 horas de luz/oscuridad.

Los factores con capacidad para sincronizar los relojes biológicos se conocen como Zeitgebers. La exposición diaria a la luz ambiental, así como su intensidad, velocidad, duración y espectro son los rasgos más importantes de las propiedades de sincronización de la luz (Binkley et al., 1981; Czeisler et al., 1989; Duffy et al., 2005; Pauley, 2004; Wever, 1985). Otras señales periódicas, como la temperatura ambiental, el ejercicio, los contactos sociales, los hábitos de sueño y la alimentación, también contribuyen a la sincronización del sistema circadiano (Monk, 2010; Safi & Hodgson, 2014).

Las salidas del reloj circadiano también dependen de otros factores internos y ambientales que pueden causar efectos inmediatos a corto plazo en las funciones fisiológicas rítmicas y se denominan factores de enmascaramiento. El enmascaramiento desaparece en experimentos de rutina constantes (Minors & Waterhouse, 1984). En ambientes naturales, la amplitud del ritmo circadiano de la temperatura corporal puede mostrar alteraciones transitorias debido a la posición del cuerpo, la exposición real a la luz, la temperatura ambiental y el sueño (Martínez-Nicolas et al., 2013).

Mientras que una exposición de corta duración a un Zeitgeber causa efectos que persisten durante muchos ciclos, las reducciones en la intensidad de luz expuesta rompen la amplitud del ritmo circadiano (Mishima et al., 2001). Esto a su vez puede causar una serie de afecciones fisiológicas y psicológicas, destacando entre ellas el síndrome metabólico (Maury et al., 2010) asociado a múltiples alteraciones fisiológicas

y a la predisposición a ciertos tipos de cáncer (Stevens et al., 2007). Con respecto a las consecuencias psicológicas de las alteraciones en los ritmos circadianos, el estado de ánimo negativo (Wirz-Justice et al., 2009a), los síntomas depresivos (Canellas et al., 2015) y el trastorno afectivo estacional (Lam & Levitan, 2000; Magnusson & Boivin, 2003) son quizás los más importantes.

A pesar de su importancia, la disponibilidad de luz ambiental puede ser, en ocasiones, no óptima. Esto es particularmente importante durante el invierno en latitudes altas, pero también puede afectar a ancianos institucionalizados en regiones templadas que viven en espacios cerrados, con poca disponibilidad a luz, un problema que como ya se dijo anteriormente, debería atribuirse a las consecuencias del envejecimiento normal (Ancoli-Israel et al., 1989, Campbell et al., 1988). De hecho, una exposición adecuada a la luz es esencial para prevenir enfermedades neurodegenerativas en las personas mayores institucionalizada y evitar el deterioro de la memoria y de la capacidad cognitiva, la ansiedad y el estado anímico negativo (Campbell et al., 1988; Hood et al. 2004; Shochat et al., 2000).

Teniendo en cuenta estos hechos, el presente estudio tiene como objetivo obtener evidencia de la importancia de la luz en los principales indicadores de la actividad rítmica en dos grupos de sujetos ancianos, que viven en diferentes instituciones con diferente disponibilidad de luz natural debido al diseño arquitectónico.

2. Material y métodos

2.1. Instituciones

Los sujetos participantes estaban institucionalizados en dos residencias diferentes ubicadas en la isla de Mallorca (latitud: ~ 40 ° N). El estudio se realizó durante dos semanas consecutivas, entre abril y mayo (primavera) con una media del 60% de los días soleados, 14 ° C (noche) y 21 ° C (día) y ~ 13,2 h de luz diurna. Las instituciones se construyeron en 1982 (R1) y 2007 (R2) y mostraban diferencias importantes en el diseño arquitectónico. R2 tenía ventanas más anchas y una superficie abierta más alta. Esto dio como resultado una mayor disponibilidad de luz solar, tanto en áreas comunes como en dormitorios.

Las políticas generales y sanitarias de las dos residencias eran similares durante el tiempo de vigilia, tanto con cuidadores bien capacitados y experimentados como con asistencia médica similar. R1 era administrado por una organización sin fines de lucro y pública (IMAS, Instituto Mallorquín de Asuntos Sociales) que dependía del gobierno local. Por el contrario, R2 pertenecía a una organización privada (SARquavitae). La

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

mayoría de los dormitorios en R2 eran individuales o dobles, mientras que en R1, la mayoría de los sujetos compartían su habitación con dos o tres residentes.

Se encontraron diferencias importantes en la incidencia de luz durante la noche. En R1, las habitaciones estuvieron continuamente expuestas a la luz de los pasillos cercanos que permanecían encendidas durante toda la noche, muy distinto a lo que ocurría en R2. Los pañales de la mayoría de los residentes se cambiaban al menos una vez por noche en ambas residencias. Sin embargo, esta tarea se realizaba regularmente con luces encendidas en R1, mientras que en R2, el cambio de pañales siempre se realizaba con poca luz.

2.2. Sujetos

Se seleccionaron un total de 30 sujetos institucionalizados en una de las dos residencias, de ambos sexos y con una edad promedio de 78.5 ± 5.6 años. Los criterios de inclusión fueron deterioro cognitivo leve (puntuación en MMSE ≤ 26), ausencia de reducción en la movilidad y ausencia de patologías que pudieran modificar sus ritmos circadianos. Durante las pruebas, todos los participantes continuaron tomando su tratamiento habitual. Sus características demográficas y sanitarias se resumen en la Tabla 11.

R1					R2				
Sujetos	Edad	Género	MMSE	Diagnósticos	Sujetos	Edad	Género	MMSE	Diagnósticos
1	77	F	25	HTA	1	86	F	26	HTA
2	70	F	25	DCL	2	86	F	17	EAL, HTA, DMID, DLP, OP, AS
3	79	F	24	DCL	3	82	F	20	AR
4	80	F	25	HTA, AS	4	80	F	25	DC, OP
5	73	M	25	EAL	5	80	F	24	IS, HT
6	81	F	23	DC	6	97	F	18	HTA, OA, EAL
7	83	F	24	DCL	7	83	F	20	EAL
8	84	F	23	DCL	8	72	M	22	CI
9	74	F	25	DCL	9	73	F	25	DMID, HTA, DC, DLP, OP
10	72	F	25	EAL	10	84	F	25	HTA, DLP, OP, DCL
11	87	F	25	EAL	11	91	F	21	IC, DLP, AR
12	82	F	19	EAL	12	81	F	25	DCL
13	76	M	19	EAL	13	81	F	25	DCL
14	81	F	18	EAL	14	79	F	25	DCL
					15	78	F	24	DCL
					16	83	M	24	DCL

Tabla 11. Datos demográficos y estado de salud de los sujetos. Abreviaturas: MMSE: estado mental; HTA: hipertensión arterial; DCL: deterioro cognitivo leve; AS: Ansiedad; EAL: enfermedad de Alzheimer leve; DMID: diabetes mellitus insulino dependiente; DLP: Dislipemia; OP: Osteoporosis; AC: Arritmia

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

cardíaca; CI: Cardiopatía isquémica; AT: Artrosis; IC: Ictus, HT: hipotiroidismo; ACA: accidente cerebrovascular agudo; DC: dolor crónico; OA: Osteoartritis; M: masculino; F: Femenino

Todos los participantes y cuidadores recibieron información completa sobre el propósito y las características del estudio y firmaron un formulario de consentimiento informado antes de ser incluidos. Todos los procedimientos se realizaron con autorización del Comité Ético de Investigación del Gobierno de las Islas Baleares (IB/1409/10 PI).

2.3. Método

2.3.1 Registro de la exposición a la luz ambiental

La cantidad acumulada de luz incidente en las diversas salas de cada institución se registró utilizando colgantes HOB0 (Light Data Loggers UA-002-64, Onset Computer, Bourne, Massachusetts, EE.UU.). El sensor se colocó colgando en el centro de los dormitorios y también en espacios comunes cerrados y abiertos a una altitud de ~200 cm del suelo. De acuerdo con las especificaciones del fabricante, los sensores tenían un rango de medición comprendido entre 0 y 320.000 lx, (Martínez-Nicolas et al., 2011). Para el estudio, fueron programados para registrar la iluminación cada 10 minutos durante 14 días.

Además, la cantidad de luz recibida por cada sujeto también se registró durante los mismos 14 días con los sensores descritos para medir la luz en las habitaciones, pero colocados como colgantes en el cuello sobre la ropa del sujeto durante el tiempo de vigilia y sobre la mesita de noche durante el sueño. Al final del período de registro, la información almacenada se analizó con el software correspondiente.

2.3.2 Medición de la temperatura de la piel de la muñeca (TP)

El ritmo de la temperatura de la muñeca (TP) se evaluó continuamente durante el mismo período utilizando sensores de temperatura Thermochron iButton DS1921H, Dallas, Maxim (los mismos que se utilizaron en el estudio 2), con una sensibilidad de 0,1 °C, programados para registrar la temperatura cada 10 minutos. Estaban unidos a una pulsera deportiva de algodón y la superficie del sensor fue colocada sobre la muñeca a nivel de la arteria radial del brazo no dominante (Sarabia et al., 2008). Al final del período de registro, la información almacenada se analizó con el software correspondiente.

2.3.4 Test de calidad de sueño

La calidad del sueño de los residentes se evaluó respondiendo al Cuestionario de Oviedo (García et al., 2000) que ha sido validado para cuantificar la satisfacción del sueño, así como los niveles de insomnio e hipersomnia.

2.3.5 Registro de la actividad motora

El movimiento de los sujetos se evaluó continuamente durante el período experimental usando los mismos actímetros utilizados en el estudio 2 (Hobo Pendiente G Acceleration Data Logger, Massachusetts, EE.UU.) y colocados en el brazo no dominante por medio de una banda deportiva, con su eje X paralelo a la longitud del hueso humeral (Ortiz-Tudela et al., 2010). El actímetro consistía en un sensor de aceleración de tres canales con una resolución de 8 bits que puede registrar hasta 21.800 aceleraciones de eje X, Y y Z combinadas. El sensor era programado para registrar datos cada 60 segundos. Como en el caso de la luz y la temperatura, la información almacenada en los actímetros, una vez descargada, se analizó con el software correspondiente.

Durante las dos semanas de registro, se animó a todos los participantes a mantener su estilo de vida normal. Se les permitió moverse libremente por los diferentes espacios de la institución con la posibilidad de permanecer al aire libre. Los participantes y/o cuidadores fueron instruidos para completar una agenda de sueño con información sobre el inicio del sueño y el tiempo de que permanecían dormidos, así como el tiempo y la duración de siestas eventuales. Sin embargo, la fiabilidad de la agenda del sueño fue bastante baja y no se ha incluido en los resultados del presente informe.

2.3.6 Análisis de datos

Fue similar a lo explicado en el estudio 2. La información almacenada en los sensores de luz y actímetros se transfirió a través de un sistema de USB óptica utilizando el software HOBO-Ware 2.2 proporcionado por el fabricante. La información almacenada en el sensor de actividad y de TP se descargó mediante el software Viewer 3.22 (Ortiz-Tudela et al., 2010).

Con el fin de eliminar los artefactos, por ejemplo, los que se debían a la eliminación temporal para la higiene diaria, todos los datos se filtraban para eliminar períodos de cero actividad. Además, los datos que mostraban más de 3 desviaciones estándar (± 3 desviación estándar cubre el 99,7% de la normalidad de los datos) fueron eliminados (Ortiz-Tudela et al., 2010). Como algunos sujetos regresaron a casa los fines de semana, su rutina diaria se alteraba. En estos casos, también se eliminaron los datos de fin de semana. Para normalizar los datos de la actividad motora, los datos originales

se acumulaban cada 10 min y la actividad resultante se asignó al intervalo de tiempo de los datos de luz y temperatura.

En cuanto a la conversión de los datos para su posterior análisis, las intensidades de luz se expresaron en Lux (Lx). La actividad motora se expresó en grados de cambio de posición por minuto dividiendo los valores originales por 10. La TP se expresó en grados centígrados.

Para facilitar la comparación de los datos circadianos, se consideraron dos periodos según la rutina de vigilia y sueño que era la misma en las dos residencias. La hora de despertar fue de 7:00h a 20:50 h y la hora de acostarse de 21:00 a 6:50 h.

La TP y la actividad motora se analizaron mediante pruebas paramétricas (pruebas de cosinor y Rayleigh). El ajuste de cosinor ajusta los datos a la mejor línea de regresión sinusoidal 24h y proporciona el mesor, la acrofase y la amplitud del ritmo. El mesor es el valor medio alrededor del cual oscila la variable. La acrofase es la hora del día en que ocurre el punto más alto de la curva de coseno ajustado. La amplitud es la diferencia entre el mesor y la acrofase (Díez-Noguera, 2006; Haffen, 2009). La prueba de Rayleigh se deriva del análisis cosinor y permite calcular la estabilidad de fase del ritmo durante días sucesivos. Proporciona un vector (R) situado en el centro de un reloj circular (24 h) cuyo ángulo indica el mayor rendimiento (acrofase) para cada ritmo individual, junto con los límites de confianza de tiempo y amplitud. La longitud del vector (entre 0 y 1) es proporcional a la amplitud de la acrofase. Estos parámetros suponen que el ritmo es sinusoidal. Sin embargo, muchos ritmos circadianos en los seres humanos, por ejemplo, la temperatura de la muñeca, no son sinusoidales. En consecuencia, también se realizaron análisis no paramétricos. Esto permitió el cálculo de tres variables adicionales definidas de la siguiente manera (Van Someren et al., 1999; Carvalho-Bos et al., 2007):

IS (Inter-Day Stability) cuantifica la regularidad o la consistencia del patrón rítmico y varía entre 0 para curva gaussiana y 1 para una estabilidad perfecta.

IV (Intra-Day Variability) cuantifica la fragmentación del ritmo y varía entre 0 cuando la onda es sinusoidal y 2 para la curva gaussiana.

AR, o amplitud relativa, se calcula como la diferencia media entre la M5 (5 horas consecutivas de valores máximos) y la L10, (10 horas consecutivas de valores mínimos), dividida por la suma de M5 y L10 para la temperatura de la muñeca, así como la diferencia entre la M10 (10 h de valores máximos) y la L5 (5 h de valores mínimos) dividida por la suma de M10 y L5 para la actividad motora.

CFI, o Índice de Función Circadiana, calculado a partir del promedio de las tres variables, IS, IV y RA y oscila entre 0 (ausencia de ritmicidad circadiana) y 1 (un ritmo circadiano robusto) (Ortiz-Tudela et al., 2010).

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

Estos parámetros se obtuvieron individualmente de cada sujeto y se calcularon para la actividad motora y TP. Luego, se promediaron para cada residencia.

Para comparar los niveles de luz, actividad y TP entre residencias y entre el contraste luz/oscuridad, se utilizó la prueba T de Student después de evaluar la normalidad con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Rechazamos la hipótesis nula cuando $p < 0.05\%$.

3. Resultados

La Figura 28 muestra el promedio de exposición a la intensidad de la luz en los espacios comunes principales (sala de terapia, comedor, cafetería, etc.) de 07:00 a 20:50 (marcado como hora de despertarse en el gráfico), mientras que la luz registrada durante el horario de sueño (desde 21:00 a 06:50) corresponde solo a los dormitorios. La tabla insertada muestra el promedio de la intensidad de luz tal como se registró durante el total de tiempo de vigilia y tiempo de sueño correspondiente al horario normal de las dos residencias.

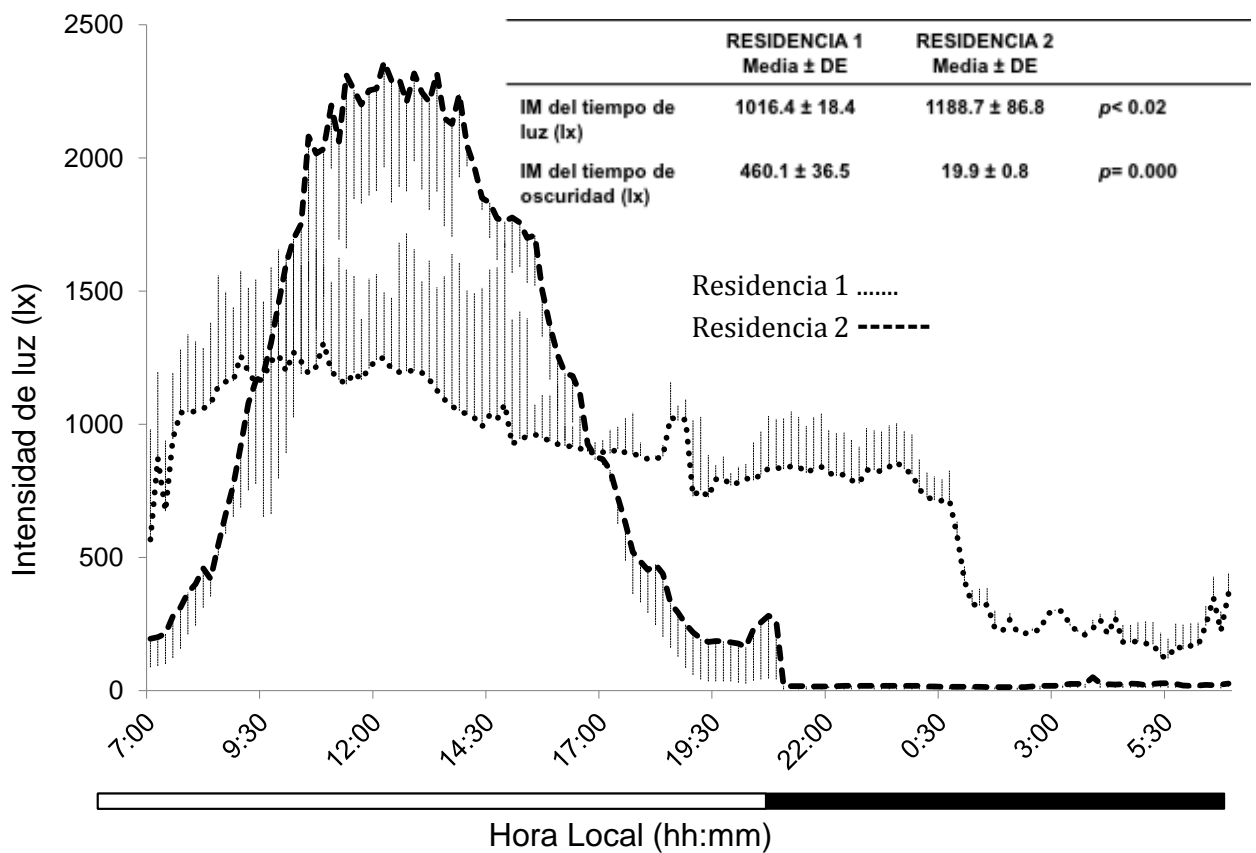


Figura 28. Promedio de intensidad de luz ± DE registrada en los espacios comunes en las dos residencias durante el tiempo de vigilia (barra blanca) y en las habitaciones durante el tiempo de dormir (barra negra). El pico correspondiente a R1 es mucho más bajo durante el tiempo de vigilia y, además, las luces

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

se apagaron a la 01:00, cuando supuestamente los residentes dormían en oscuridad desde las 21:00. IM: intensidad media, DE: desviaciones estándar.

La intensidad de luz registrada en R2 durante el tiempo de despertar fue mucho más alta a media mañana, valores que casi alcanzaban los 2500 lx al mediodía. En contraste, la luz en el R1 nunca excedió los 1400 lx y la diferencia entre ambas residencias fue significativa ($p < 0.02$). Por otro lado, los niveles de luz casi no mostraron cambios de 18:00 a 00:30 (aproximadamente) en R1 y nunca se alcanzó la oscuridad total durante toda la noche, con valores que oscilaron alrededor de 200 lx. Por el contrario, los niveles de luz fueron constantes, con valores mínimos (~ 20 lx) en R2 durante el tiempo de acostarse, una diferencia altamente significativa cuando se comparaba con R1 ($p < 0,001$).

La Figura 29, muestra el promedio de la intensidad de luz registrada por los sensores de luz, a modo de colgantes de cuello en cada sujeto, durante el tiempo de vigilia, de 07:00 a 20:50, y de 21:00 a 06:50 (tiempo de dormir). En relación con la cantidad de luz registrada en las salas comunes y dormitorios, la cantidad de luz percibida durante el tiempo de vigilia fue menor en R1 que en R2, pero la diferencia se invirtió durante la hora de acostarse, con diferencias significativas en ambos casos.

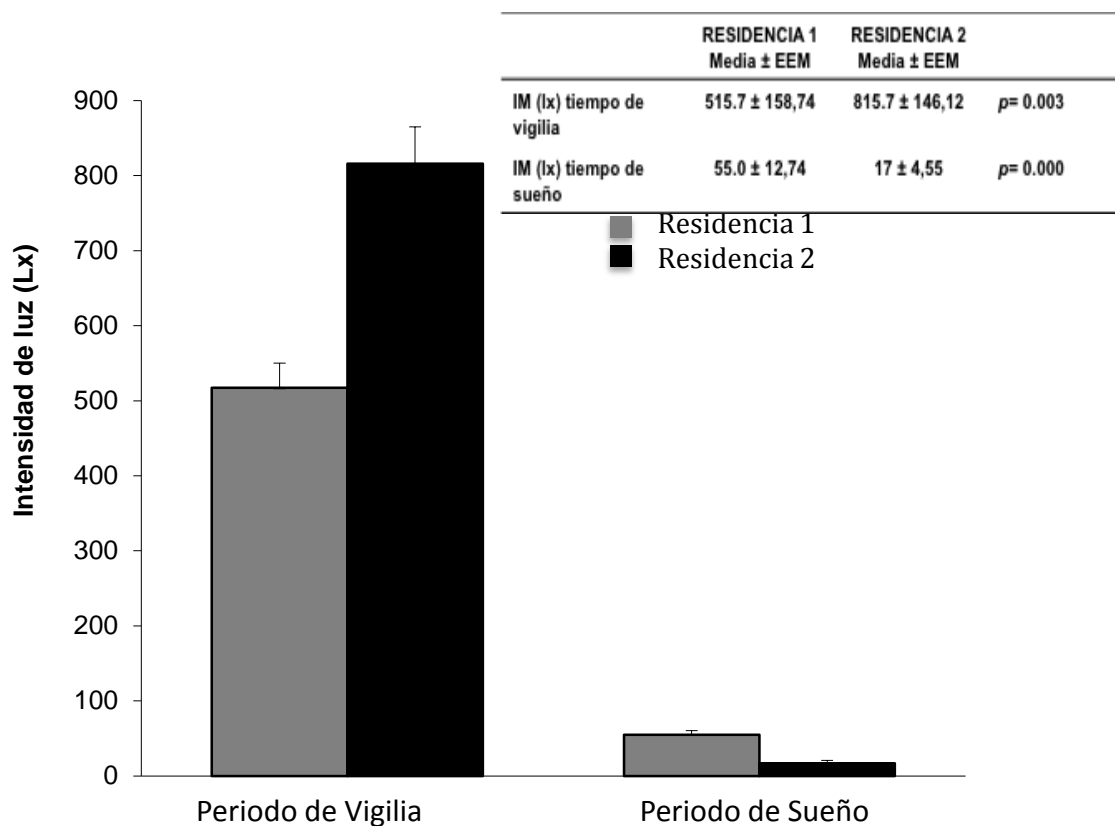


Figura 29. Promedio de la intensidad de la luz \pm SEM como se registró mediante colgantes de luz colocados en el cuello de los sujetos. La intensidad de luz total recibida durante el tiempo de vigilia fue significativamente mayor ($p = 0,003$) en sujetos R2 durante el tiempo de vigilia, mientras que la

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

diferencia se invirtió durante el tiempo de sueño ($p = 0,000$). IM: intensidad media, SEM: error estándar de la media.

La Figura 30 muestra el promedio \pm DE de la luz recibida durante el ciclo completo de 24 h. Para mayor entendimiento, esta figura se ha subdividido en las Figuras 31 y 32 que muestran la luz percibida durante la mañana (Figura 31) y la tarde (Figura 32).

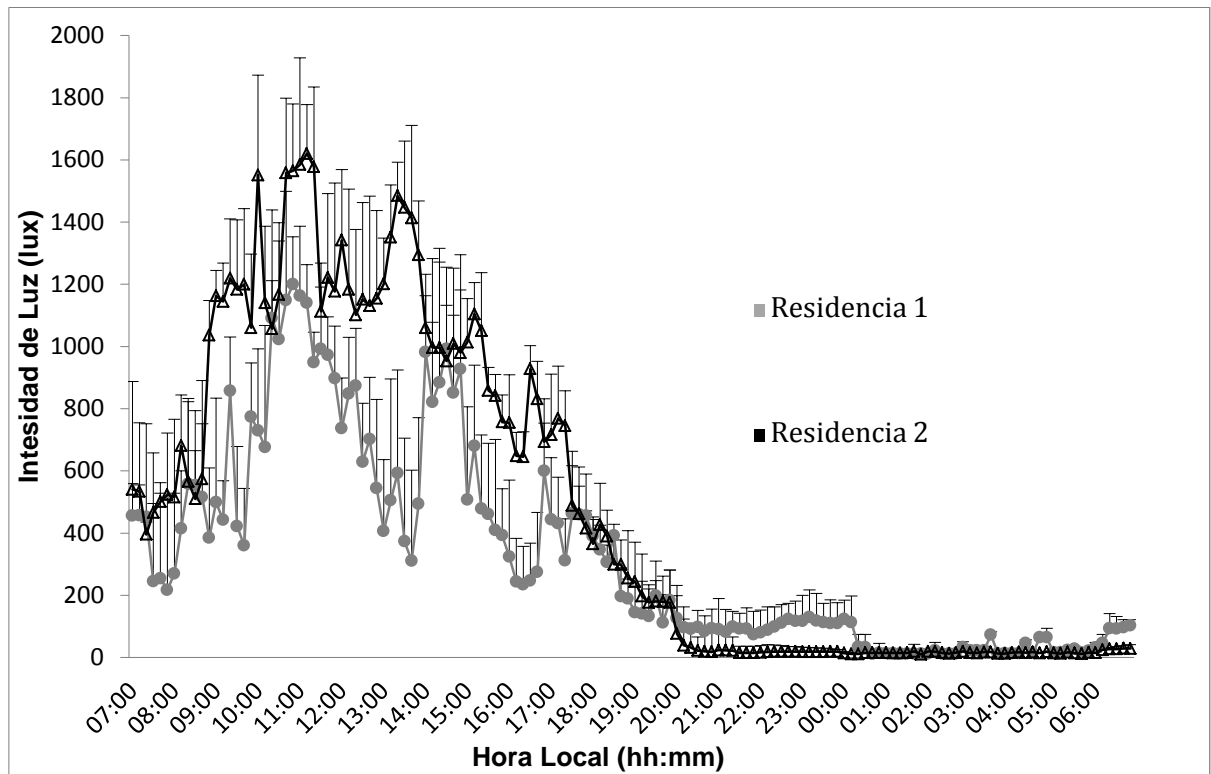


Figura 30. Promedio de la intensidad de la luz \pm DE percibida por los sujetos en las dos residencias a lo largo de las 24 h. Los segmentos de puntos colocados bajo los gráficos muestran diferencias significativas ($p < 0.05$). IM: intensidad media, DE: desviaciones estándar.

La Figura 31 muestra las intensidades promedio \pm DE de intensidad de luz recibidas por los sujetos durante la mañana (de 07:00h a 15:00h). Los picos ascendentes y descendentes ocasionales que aparecen en ambos grupos corresponden a cambios de la sala para actividades comunes tal como se realizan en cada residencia. La figura muestra que la luz percibida por sujetos de 9:00 a 14:00 h es consistentemente más alta en R2 ($p < 0.001$). Sin embargo, la diferencia desapareció entre las 14:00 h y las 15:00 h, hora del almuerzo, cuando los sujetos de las dos residencias permanecieron en los comedores con iluminación artificial similar.

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

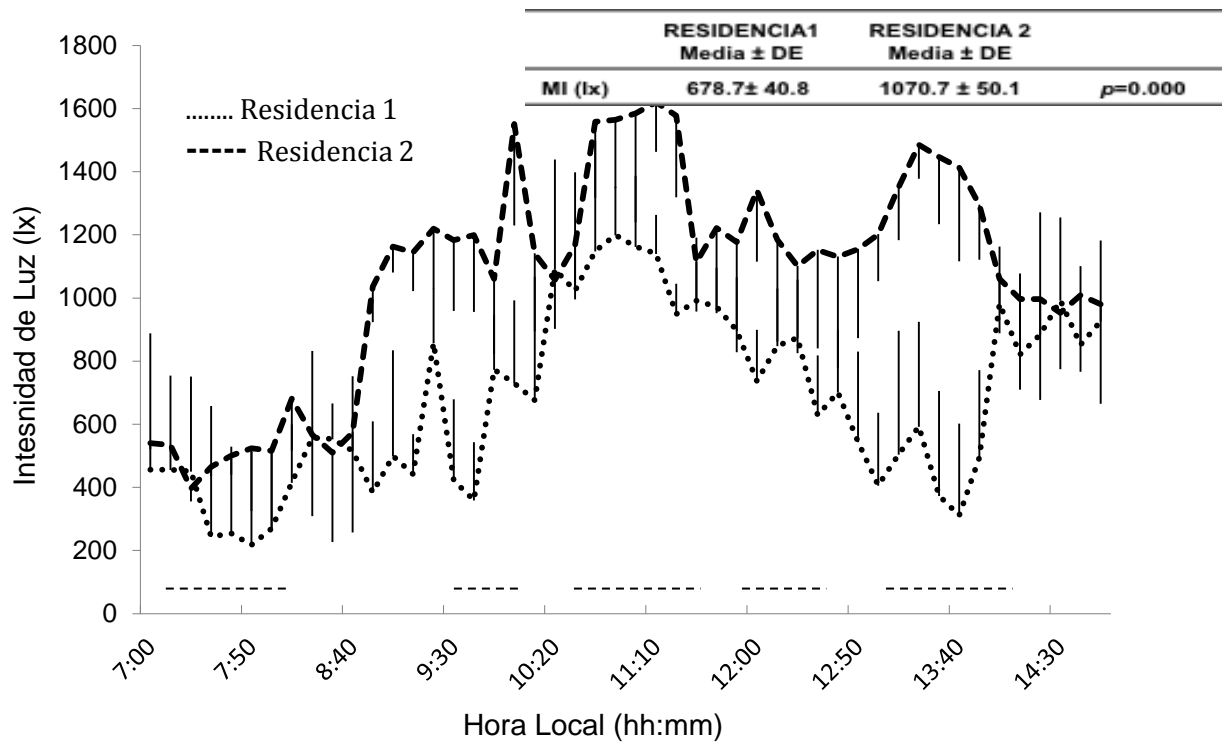


Figura 31. Promedio de intensidad de luz ± DE percibida por los sujetos en las dos residencias durante la primera mitad del tiempo de despertarse, de 07:00 a 15:00. Los segmentos de puntos colocados bajo los gráficos muestran diferencias significativas ($p < 0.05$). MI: intensidad media, DE: desviaciones estándar.

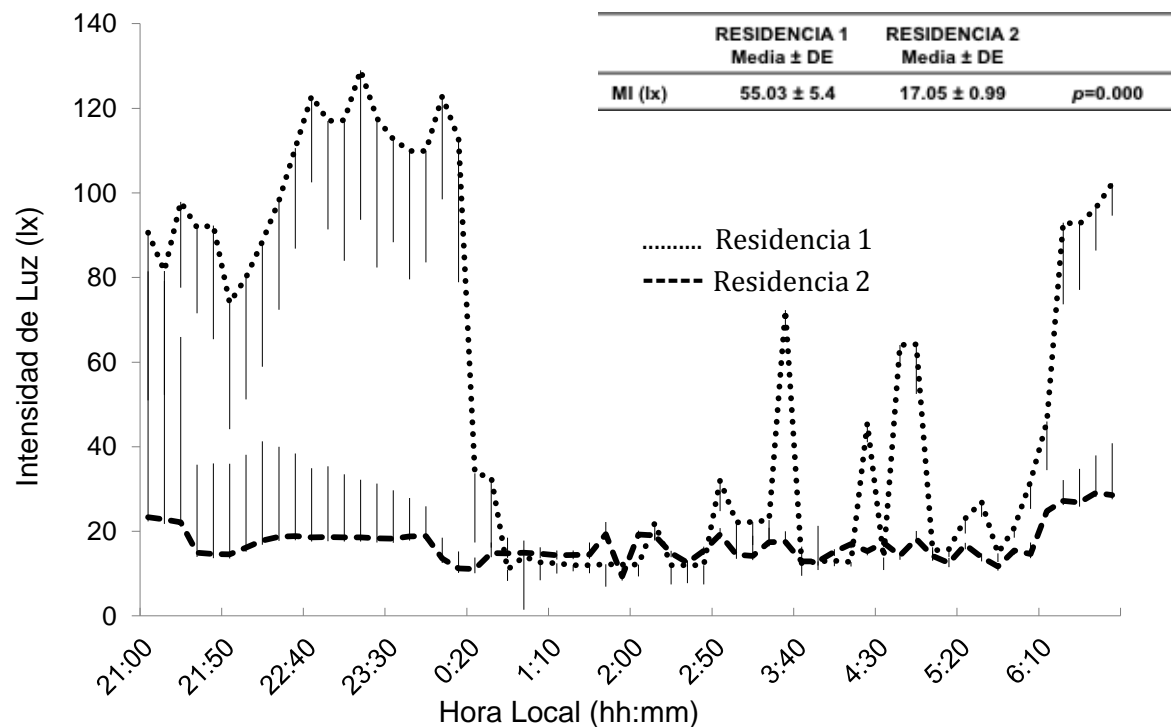


Figura 32. Promedio de intensidad de luz ± DE percibidas por los sujetos en las dos residencias de 21:00 a 06:50. Los sujetos R1 estuvieron expuestos a cantidades significativas de luz hasta las 00:30, cuando las luces se apagaban. Sin embargo, las luces se encienden ocasionalmente entre las 03:00 y la hora de despertarse. Por el contrario, la luz estaba permanentemente apagada durante todo el tiempo de sueño en R2. MI: intensidad media, DE: desviaciones estándar.

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

La Figura 32, muestra la exposición a la luz durante la hora de acostarse para los dos grupos. Se puede observar como los sujetos de R1 estaban expuestos a intensidades de luz elevadas en la primera mitad de la noche y durante este período se registraban, a menudo, repentinos picos de intensidad de luz que interrumpían el descanso. El periodo de encendido de luces siempre comenzó 1 hora antes (06:00h) en R1, en comparación con R2 (07:00h). Los niveles de intensidad de luz en R2 nunca aumentaron por encima de los 30 lx durante toda la noche.

Se encontraron diferencias altamente significativas ($p < 0,004$ durante el tiempo de vigilia y $p < 0,001$ durante el tiempo de dormir) en la actividad motora entre las dos residencias (Figura 33). Durante el día, los sujetos R2 fueron más activos que R1. Sin embargo, el patrón fue el opuesto durante el tiempo de dormir, con un descanso disminuido en los residentes de R1 (ver tabla insertada).

La Figura 34, representa los diagramas según método del cosinor en un periodo de 24 h correspondientes a la TP de sujetos de ambas residencias. Los sujetos que permanecen en R1 no mostraron un patrón circadiano significativo ($p < 0.43$, ns, 0.17% de varianza explicada) sin diferencia significativa del periodo de vigilia (prueba T de dos colas, $p < 0.074$, ns; significa: vigilia, 34.29; cama, 34.39) . Por otro lado, la TP de sujetos de R2 mostró oscilaciones cíclicas significativas de 24 h ($p < 0.000$, varianza explicada de 32.4%) con TP menor durante el periodo de sueño (prueba T de dos colas, $p < 0.001$, medias: vigilia , 33.88; en cama 34.71). Además, los sujetos de R2 mostraron una disminución evidente de TP durante la vigilia en correspondencia con el horario de las comidas principales.

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

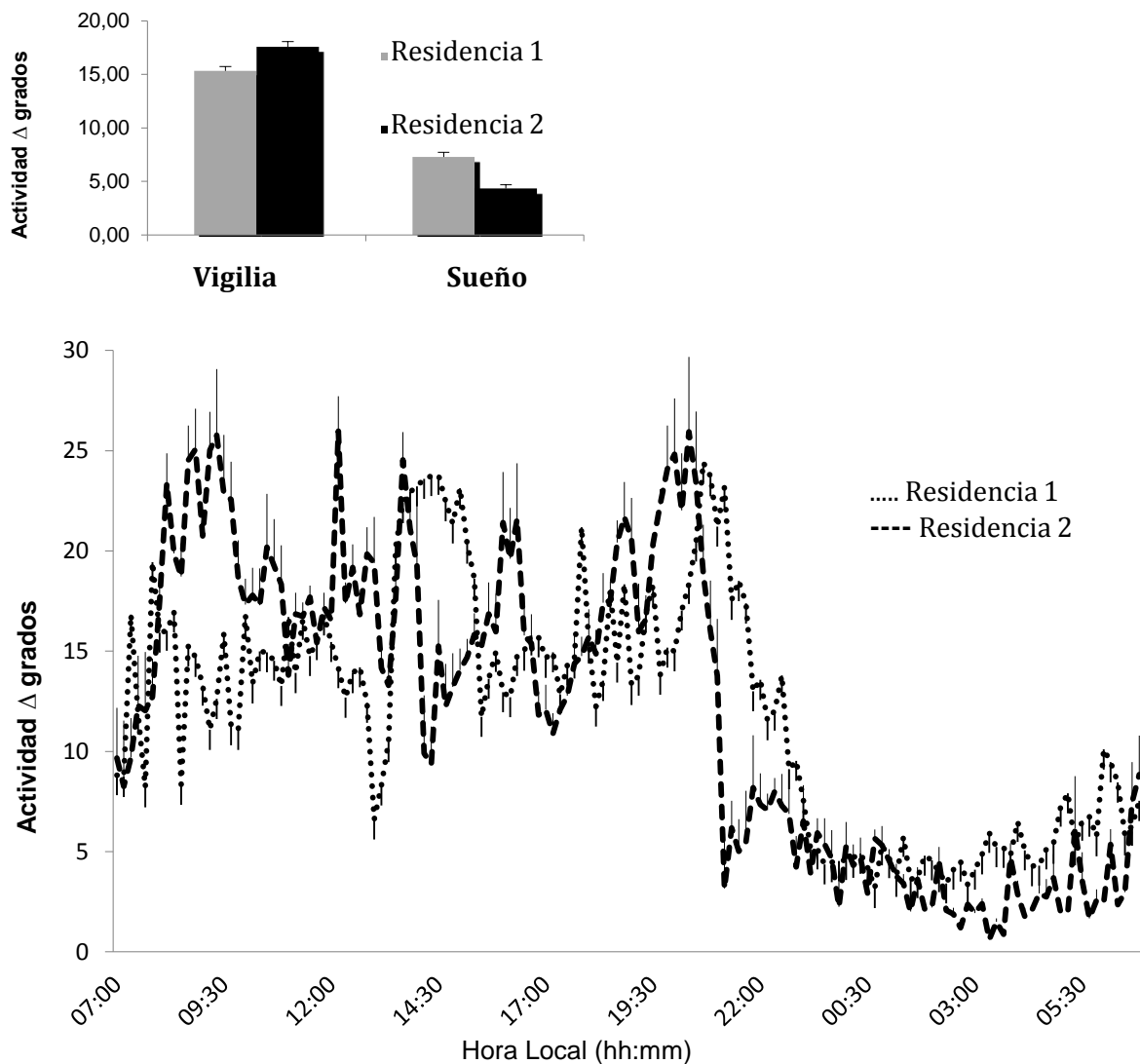


Figura 33. Actividad con promedios \pm DE a lo largo de un ciclo de 24 h. La actividad mostró diferencias significativas en la luz del día con una mayor actividad total en R2 ($p = 0.004$) durante el periodo de vigilia y menor durante el periodo de sueño ($p = 0.001$). El recuadro muestra la actividad como grados de movimientos/min \pm SEM. AM: Actividad Motora.

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

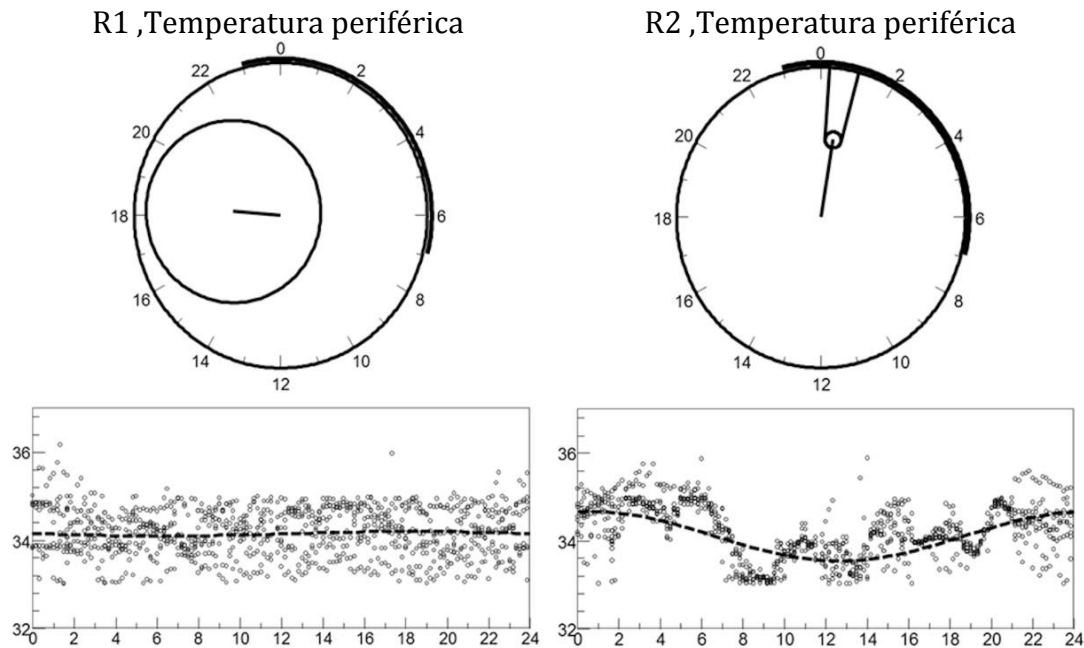


Figura 34. Representación polar de las oscilaciones de 24 h en TP en las dos residencias. La TP de los reclusos R1 mostró oscilaciones aleatorias sin ritmo circadiano significativo ($p < 0,43$). Por el contrario, los sujetos R2 mostraron un ritmo circadiano robusto ($p < 0.001$) que, durante el tiempo de luz, se superpuso a una oscilación de 4-5 h relacionada con las comidas: desayuno (09:00), comida principal (14: 00) y cena (20:00).

La Tabla 12 muestra los resultados obtenidos del Cuestionario de Oviedo, para evaluar la hipersomnias, el insomnio y la calidad del sueño. Teniendo en cuenta que el cuestionario clasifica la hipersomnias y la satisfacción del sueño entre 1 (mínimo) y 9 (máximo) y el insomnio nocturno entre 1 y 45, las cifras finales registradas en ambas residencias fueron más bien discretas, lejos de los niveles óptimos. Sin embargo, a pesar de no mostrar diferencias en la satisfacción con el sueño, los sujetos de R2 mostraron hipersomnias diurna inferior ($p < 0.04$) e insomnio nocturno ($p < 0.02$).

	Hipersomnias Diurna	Satisfacción de Sueño	Insomnio Nocturno
RESIDENCIA 1	7.3±0.54	3.9±0.46	28.53±1.46
RESIDENCIA 2	5.02±0.53	4.4±0.45	23.45±1.94
p valor	$p < 0.04$	No significación	$p < 0.02$
Media de la Población	No aplicable	4.44±1.49	27.74±5.7

Tabla 12. Resultados del Cuestionario de Oviedo del Sueño. Todos los índices han sido expresados en medias ± SEM (error estándar de la media). ns: no significación.; na: no aplicable

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

	Mesor	Amplitud	Acrofase	Rayleigh	IS	IV	RA	CFI
Temperatura								
RESIDENCIA 1	na	na	na	0.79±0.04	0.51±0.04	0.17±0.04	0.027±0.005	0.52±0.04
RESIDENCIA 2	34.22±1.65	1.77±0.17	1:22 ± 0:21	0.97±0.02	0.56±0.04	0.13±0.01	0.060±0.006	0.52±0.01
<i>p</i> valor R1-R2	ns	ns	na	0.001	0.05	0.001	0.001	NS
Actividad								
RESIDENCIA 1	14.57±0.76	6.56±0.8	13:45 ± 0:24	0.74±0.06	0.32±0.02	0.94±0.05	0.61±0.05	0.48±0.04
RESIDENCIA 2	14.76±1.36	6.79±0.7	14:38 ± 0,40	0.79±0.05	0.46±0.02	0.79±0.09	0.75±0.07	0.54±0.01
<i>p</i> valor R1-R2	ns	ns	0.012	0.05	0.03	0.001	0.003	0.03

Tabla 13. Resultados generales del análisis de los ritmos circadianos en las dos residencias. Todos los índices han sido expresados como medias ± SEM. ns: no significación; na: no aplicable.

La Tabla 13, muestra los resultados generales del análisis de los ritmos circadianos en las dos residencias. Teniendo en cuenta que no se registró un ciclo circadiano significativo para TP, el análisis de las diferencias en los parámetros circadianos (Mesor, amplitud, acrofase y CFI) entre las residencias no tiene sentido. Por el contrario, los sujetos de R2 mostraron una amplitud elevada y un retraso en la acrofase de la actividad. En cuanto a las pruebas no paramétricas, el IS y el AR siempre fueron más altos en R2 mientras que el IV fue más bajo. Sin embargo, considerando la ausencia de ritmo circadiano en R1, su significado también carece de interés.

4. Discusión y Conclusiones

El estudio analizó los efectos de la disponibilidad de luz sobre los ritmos circadianos en personas mayores que permanecen en dos instituciones, R1 y R2. La luz diurna matutina registrada en las dependencias principales y en los sensores de los residentes R2 fue más alta, con diferencias significativas. El signo de las diferencias se revirtió durante la noche, con niveles de luz significativos (600-800 lx, Figuras 1 y 4) de ~ 17: 00 a ~ 00: 30. En sentido opuesto, la luz en R2 se redujo desde las 21.00 en adelante (<20 lx), lo que resulta una diferencia total aún mayor entre el despertar y el tiempo de descanso. Resumiendo, los residentes de R1 probablemente sufrieron déficits de luz durante el día y excesos durante la noche, diferencias que deberían ser causales de las alteraciones observadas en la regulación circadiana (Tabla 13).

La capacidad del NSQ para mantener la sincronía fisiológica es extremadamente sensible a los déficits en la luz de la mañana (Minors et al., 1991; Rüger et al., 2013). Además, el sistema circadiano muestra alteraciones relacionadas con la edad (Hofman & Swaab, 2006; Iguchi et al., 1982; Skene & Swaab, 2003). El período (τ) de los ritmos circadianos con los ciclos geofísicos (T) también depende de factores de enmascaramiento externos que suman o restan de los efectos de la luz, reforzando o enmascarando la actividad del reloj (Martínez-Nicolas et al., 2013; Weinert & Waterhouse, 2007). En consecuencia, las importantes diferencias entre luz diurna y

nocturna de R2, ayudaron a mantener sus ritmos a pesar de su aparente sistema circadiano debilitado. En sentido opuesto, las diferencias de iluminación diurna y nocturna deben haber contrarrestado la actividad residual del reloj interno y debilitado los ritmos circadianos de los residentes de R1. La Tabla 13 muestra las diferencias en los parámetros más importantes del ritmo, con valores absolutos y AR más bajos, menor IS y IV en residentes R1. Sin embargo, estos cambios tienen poca importancia teniendo en cuenta la ausencia de ritmos en R1. Sin embargo, encontramos importantes reducciones de la puntuación en CFI, amplitud e IS, así como aumentos en IV en sujetos R2 en comparación con informes previos (Carvalho-Bos et al., 2007; Luik et al., 2013). De acuerdo con Oosterman et al. (2009), estos deterioros podrían ser el resultado de la alta morbilidad de nuestros sujetos (ver Tabla 11).

Con el objetivo de utilizar procedimientos no invasivos, solo se registro la actividad general, calidad del sueño y TP que exhibe una fase inversa con la temperatura central y representa un índice no invasivo, robusto y fácil de registrar de los ritmos circadianos (Martínez-Nicolas et al., 2013; Ortiz-Tudela et al., 2010). En este sentido, las oscilaciones en TP de los residentes de R1 fueron severamente aplanadas (ver Figura 34), sin ritmo significativo ($p < 0.43$). En contraste, los internos R2 mostraron un ritmo robusto ($p < 0.001$).

Un resultado inesperado fueron los descensos relacionados con la comida en el ritmo TP de sujetos de R2 (Figura 34). Oscilaciones similares se han registrado en sujetos sanos después de la ingestión de alimentos, acompañado del aumento del flujo sanguíneo esplánico, aumento de la actividad cardíaca, junto con caídas en el flujo sanguíneo periférico (Mathias & Bannister, 2013). Estas respuestas fueron el resultado de la actividad simpática que causa el hipermetabolismo posprandial y la hipertermia periférica (Blessing et al., 2012; Mathias & Bannister, 2013; Silver & Balsam, 2010; Székely, 2000). De hecho, la hipotensión posprandial se ha observado en ancianos institucionalizados (Lipsitz et al., 1993; Luciano et al., 2010) y está asociada a caídas, síncope, eventos coronarios y mortalidad (Aronow & Ahn, 1994, 1997; Fisher et al., 2005; Puisieux et al., 2000). Por lo tanto, la presencia de oscilaciones en la TP relacionadas con la comida en los residentes de R2 sugiere una respuesta saludable de su sistema autónomo, mientras que su ausencia en R1 debería indicar una regulación autónoma deficiente y mayores riesgos para la salud. De hecho, el debilitamiento de los Zeitgebers reduce la sincronización circadiana (Brum et al., 2015; Minors & Waterhouse, 1984; Wever, 1985) que puede conducir al síndrome metabólico (Garaulet et al., 2009; Gomez-Abellan et al. al., 2008; Staels, 2006), con el consiguiente aumento del riesgo patológico en las personas mayores (Karasek, 2004). Por lo tanto, los sujetos de R1 mostraron una probable desregulación autónoma que, por sí misma, es un signo de síndrome metabólico (Licht et al., 2013; Vinik et al., 2011).

Se puede observar una duración extremadamente larga del tiempo en cama en ambas residencias (600 min). En contraste, el tiempo total de sueño en personas sanas de 60-70 años es de aproximadamente 360 minutos (Kurina et al., 2015; Wilckens et al., 2014). Suponiendo una eficiencia del sueño del 77.5% (Dijk et al., 1999), el tiempo total de estar en cama para personas sanas debería promediar menos de ~ 465 min y estudios recientes muestran que aumentar el tiempo de acostarse en personas mayores puede alterar la conciliación del sueño, disminuir su continuidad y profundidad y puede ser perjudicial para la cognición (Wilckens et al., 2014). De hecho, esto puede explicar la baja calidad del sueño registrada en ambas residencias. Los principales trastornos del sueño registrados en ancianos son el insomnio nocturno y la somnolencia diurna excesivas, en concordancia con el objetivo del cuestionario de Sueño de Oviedo (COS). Sin embargo, el COS se ha utilizado principalmente para evaluar las quejas de sueño en pacientes depresivos y solo un único estudio aplicó el COS a personas mayores (Guerrero et al., 2014). Lamentablemente, este estudio solo informó de la satisfacción de sueño (media \pm SEM: 4,44 \pm 1,49) y el insomnio (media \pm SEM: 27,74 \pm 5,7). Por lo tanto, los sujetos del presente estudio permanecen dentro de la normalidad (ver Tabla 12) a pesar de mantener diferencias significativas entre las residencias. Por lo tanto, este estudio es el primero en analizar la hipersomnia diurna en sujetos mayores institucionalizados. Se sabe que los principales rasgos del sueño en las personas mayores sanas no son diferentes de los de los adultos normales; el aumento de la morbilidad en personas ancianas se relaciona con otros trastornos físicos y mentales (Bliwise et al., 2009; Charles III et al., 1991; Vitiello et al., 2002). De hecho, los sujetos del presente estudio sufrieron muchas comorbilidades (ver Tabla 11) que pudieron haber aumentado las quejas del sueño. Sin embargo, es digno de mención que las diferencias entre R1 y R2 en el insomnio nocturno y en la somnolencia diurna fueron estadísticamente significativas ($p < 0.02$ y $p < 0.037$, respectivamente). Lo más probable es que se atribuya a las diferencias en la exposición a la luz. Sorprendentemente, la excesiva somnolencia diurna es un predictor de deterioro cognitivo (Jausent et al., 2012; Ohayon & Vecchierini, 2002), que enfatiza la importancia de la luz en las personas mayores institucionalizadas.

Además, las prácticas nocturnas relacionadas con la incontinencia causan trastornos importantes del sueño en ancianos institucionalizados (Vitiello & Borson, 2001) y, sorprendentemente, el personal de R1 pareció ignorar la importancia de la oscuridad durante el tiempo de sueño. Sin lugar a dudas, ambas residencias fueron atendidas por profesionales altamente preocupados por el bienestar de los residentes. Este problema ha sido ampliamente reconocido (Bliwise et al., 2009; Ouslander et al., 1998; Schnelle et al., 1998, 1999) y añade el tiempo del retraso en apagar las luces. Los ocasionales picos de luz registrados durante la segunda parte de la noche y la entrada de los cuidadores debió contribuir aún más al deterioro de los ritmos circadianos y la

interrupción del sueño de los residentes de R1 (Haimov et al., 1994; Huang et al., 2002).

Algunos efectos sobre la actividad nocturna y la calidad del sueño se esperaba que se hubiesen dado debido a las diferencias en el uso compartido de la habitación. Sin embargo, después de analizar la diferencia entre las habitaciones con ocupación individual y múltiple en R1 (datos no mostrados), no encontramos diferencias significativas ni en la actividad general ni en la calidad del sueño. De hecho, los procedimientos para el cambio de pañales fueron realizados simultáneamente por varios cuidadores en cada habitación y el tiempo y la exposición a la luz parecían ser constantes, independientemente de la ocupación de la habitación.

En conclusión, la diferente exposición a la luz probablemente fue la responsable de las diferencias en los ritmos circadianos, la calidad del sueño, la disrupción circadiana, las probables disfunciones autonómicas y el síndrome metabólico en R1. Por el contrario, la alta disponibilidad de luz matutina y la baja exposición durante el tiempo de dormir permitieron mantener un buen ritmo circadiano, mejor calidad del sueño y mejor función autonómica, para los residentes de R2, indicativos de una mejor salud y calidad de vida. Como conclusión interesante adicional, la TP parece ser útil para el diagnóstico de desequilibrios autonómicos y un indicador del estado de salud de las personas mayores.

Los problemas de R1 surgen del diseño arquitectónico obsoleto del edificio (Bullough et al., 1996; Canellas et al., 2015) y enfatizan la importancia de la alta exposición a la luz en edificios públicos y, en particular, en aquellos dedicados a cuidado de la salud. Una solución a este problema podría radicar en modificar las luminarias. Se ha encontrado que la exposición matutina a la luz brillante artificial con elevadas intensidades en la longitud de onda azul provoca mejoras significativas en los trastornos afectivos (Tewary et al., 2016; Wirz-Justice et al., 2009a; Wirz-Justice, 2009b; Wirz-Justice et al., 2013), en estado de alerta durante la vigilia (Campbell et al., 1995a), en la calidad del sueño (Campbell et al., 1995b) y en las alteraciones relacionadas con la edad (Campbell et al., 1995c; Fetveit et al., 2003; Gehrman & Ancoli-Israel, 2016; Van Someren, 2000). Otra fuente de problemas radica en las malas prácticas de enfermería durante la noche (Ancoli-Israel et al., 1989; Ouslander et al., 1988; Schnelle et al., 1999) y muestra la necesidad de desarrollar programas de entrenamiento específicos para residentes y cuidadores (Midorikawa et al., 2013; Tewary et al., 2016).

4.4. ESTUDIO 4. Terapia de Luz Brillante y Ciclos Circadianos en Personas Mayores Institucionalizadas

Esta parte del documento es una adaptación y traducción del artículo original, *Bright light therapy and circadian cycles in institutionalized elder*, para publicar en la revista *Dementia and Geriatric Gognitive Disorders*, por: José Ángel Rubiño, Antoni Gamundi, Mourad Akaarir, Francesca Cañellas, Rubén Rial y M. Cristina Nicolau. (En preparación). Ver ANEXO

1. Introducción

El sistema circadiano (SC) ajusta las funciones temporales de los organismos vivos en función de los cambios ambientales cíclicos. Ejerce, por lo tanto, funciones importantes en la predicción de los desafíos ambientales. Como ya se ha mencionado que, el SC depende de la actividad de un marcapasos maestro, el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (NSQ), cuya salida oscila con un período aproximado de 24 h. El NSQ conduce todos los ritmos día/noche como el ciclo de sueño-vigilia, la secreción de melatonina, la producción de cortisol y la temperatura corporal central. Recibe la información de un pequeño subconjunto de células ganglionares retinianas que arrastran el tiempo fisiológico, asegurando que los cambios diarios en el comportamiento estén sincronizados apropiadamente con los ciclos geofísicos. Sin embargo, el NSQ no es el único que regula el SC. De hecho, se pueden encontrar relojes celulares adicionales en cada tejido. Por supuesto, los relojes periféricos funcionan bajo el mando del reloj principal del NSQ, que coordina la organización temporal de los relojes, tejidos y órganos periféricos.

Se ha destacado a lo largo de todo el documento de tesis, que la luz ambiental es el factor principal (Zeitgeber) que arrastra y estabiliza los ritmos circadianos en los humanos (Lewy, 1983; Lewy et al. 1984; Czeisler et al. 1986; 1989a; Du et al. 1996). La activación de las neuronas del NSQ inducida por la luz, también suprime de forma aguda la síntesis de melatonina pineal que, como consecuencia, sólo puede ser liberada durante el periodo oscuro. Se considera que la luz es el estímulo más fuerte para arrastrar y estabilizar los ritmos circadianos en humanos (Lewy 1983; Lewy et al. 1984; Czeisler et al. 1986, 1989a; Du et al. 1996; Gooley, 2010). Por supuesto, una exposición inadecuada a la luz, puede causar alteraciones severas en el SC.

Una disfunción importante del SC es la CD, que consiste en una interrupción de los enlaces reguladores entre el reloj principal NSQ y los relojes tisulares (Erren, 2013). La CD perturba la organización circadiana en términos fisiológicos, endocrinos, metabólicos y de comportamiento. A menudo aparece como consecuencia de una exposición contradictoria, inadecuada o insuficiente a los Zeitgebers ambientales, un conjunto de circunstancias que pueden agravarse en personas mayores (Van Someren et al, 1996; Erren & Reiter., 2009; Reiter et al., 2013).

La secreción principal del NSQ es la secreción de melatonina durante el periodo oscuro (Gooley, 2010) y es responsable de la coordinación general del SC. Es bien sabido que la síntesis, la secreción y los niveles plasmáticos de la melatonina sufren importantes reducciones relacionadas con la edad (Skene et al, 2003; Wu et al 2005). En consecuencia, la reducción de la melatonina plasmática, sumada a una exposición inadecuada a la luz puede comprometer la estabilidad de los ritmos circadianos.

El reconocimiento de la importancia de la luz ambiental como un Zeitgeber básico llevó a estudiar su uso terapéutico, con interesantes propiedades para el tratamiento de las alteraciones relacionadas con la edad (Touitou et al, 2000) que a su vez pueden tener importantes consecuencias en la salud y la calidad de vida. Se ha encontrado y se ha comprobado en los estudio mencionados en esta tesis, que la aplicación de la terapia de luz brillante (TLB) en la mañana puede ser una adición útil al tratamiento farmacológico habitual para las personas de edad avanzada con disfunciones en el SC. Entre otras cosas, la TLB aumenta la estabilidad del sueño, disminuye el número de despertares nocturnos, mejora la calidad del sueño (sueño más profundo y reparador), aumenta la eficiencia (menor proporción de reposo en cama sin dormir). Además, la TLB mejora el estado de ánimo las capacidades cognitivas y disminuye somolencias diurnas, la agitación y suprime las alucinaciones (Ancoli 2003; Dowling, 2008; Riemersma-Van der Lek, 2010). Resumiendo, comienza a reconocerse que el TLB es una terapia asequible, eficaz y de acción rápida con muchas ventajas sobre las alternativas tradicionales. (Sloane et al. 2008).

Por otro lado, el proceso de envejecimiento implica una serie de cambios neurodegenerativos que implican un procesamiento mental lento, déficits atencionales y problemas de memoria, que en las primeras etapas se definen como Deterioro Cognitivo Leve (DCL) cuya gravedad puede terminar, por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer. Ya se mencionó que se cree que la progresión de ciertas enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, puede comenzar varios años antes de los signos clínicos de la demencia. Esta fase preclínica es más larga en proporción a la capacidad intelectual previa del sujeto (Petersen et al., 2001; Rentz et al., 2001) y es más corta en sujetos con capacidades cognitivas limitadas (Silveri et al., 2007). De hecho, el Deterioro Cognitivo Leve (DCL) sirve para definir un umbral para la disminución de la memoria como entidad patológica y se cree que representa un estado de transición entre el envejecimiento normal y la EA temprana (Grundman et al., 2004).

El DCL se ha definido anteriormente como un déficit objetivo y medible en las funciones cognitivas, pero con preservación de las actividades diarias. La incidencia del DCL apoya la hipótesis de que se trata de una etapa temprana de la demencia (Petersen et al., 1999; Petersen et al., 2009). Las estimaciones de las tasas de conversión anuales de DCL a demencia varían entre los estudios, pero se dan entorno a un 10-15 % (Tomaszewski Farias et al., 2009). Además, se ha encontrado que las alteraciones en el ritmo circadiano pueden ser un factor importante del DCL (Tranah et al., 2011). De hecho, la CD y el DCL, afectan el nivel cognitivo, alterando la memoria y la capacidad de procesamiento de la información (Oosterman et al., 2009), provocando graves déficits cognitivos en el anciano. También se cree que un factor causal para la CD podría ser el patrón inadecuado de exposición a la luz cuyos efectos son más

evidentes en la demencia leve y moderada, condiciones en las que el NSQ no se ve afectado (Cardinali, et al., 2010). De hecho, las personas mayores a menudo son internadas en centros con insuficiente exposición a la luz o son mantenidas en sus propios hogares debido a problemas de movilidad, también con insuficiente exposición a la luz (Ancoli-Israel et al., 1997; Anderiesen, 2014). Además, se ha afirmado que los ancianos sólo retienen un 10% de la sensibilidad de fotorrecepción de un niño de 10 años, con déficits estructurales y funcionales en la absorción de longitudes de onda visibles cortas (400-500 nm) (Najjar et al., 2014). Asimismo, se ha observado que el diámetro de la pupila tiende a disminuir (miosis) en personas de edad (Yang et al., 2002; Charman & Chateau, 2003). Como resultado, pueden necesitar exposiciones a la luz diez veces más brillantes para mantener una actuación circadiana juvenil (Turner & Mainster, 2008).

El presente trabajo tiene por objetivo analizar los efectos beneficiosos de la terapia con luz brillante en el desempeño fisiológico y psicológico de las personas mayores institucionalizadas. Demostraremos que el TLB, aplicado en coherencia temporal con la organización circadiana general, contrarresta muchos signos de declive cognitivo y conductual que a menudo se observan en personas de edad avanzada.

2. Material y métodos

2.1. General

Los participantes eran personas mayores que vivían en una residencia en la isla de Mallorca (latitud: $\sim 40^{\circ}\text{N}$). El estudio se llevó a cabo durante tres semanas consecutivas, entre abril y mayo (primavera) con un promedio de 60% de días soleados, 14°C (noche) y 21°C (día) y $\sim 13,2\text{h}$ de luz natural. La institución fue construida en 1982 y está gestionada por una entidad pública sin ánimo de lucro, el IMAS (Instituto Mallorquín de Asuntos Sociales), bajo el control del gobierno local.

2.2. Sujetos

Se estudió un total de 37 sujetos de ambos sexos (33 mujeres y 4 hombres). Todos los participantes y cuidadores recibieron información completa sobre el propósito y las características del estudio y firmaron un formulario de consentimiento informado antes de ser incluidos en el estudio. Todos los procedimientos se llevaron a cabo bajo la autorización del Comité de Ética de la Investigación de les Illes Balears (IB / 1409/10 PI).

Los criterios de inclusión fueron: estado cognitivo con deterioro cognitivo leve a moderado (MMSE entre 25-21 y 19-20, respectivamente), buena movilidad y agudeza visual y auditiva conservadas. La edad media de los sujetos fue de 79,9 años (rango 70-

93) y con un promedio de 6,8 años de escolaridad. Los sujetos tomaron sus medicamentos recetados durante el estudio. Sin embargo, se excluyeron aquellos sujetos cuya medicación supuestamente ejerció efectos sobre el SC. Catorce sujetos (37.8%) no sufrieron ninguna condición médica, trece, una sola condición médica, (35.1%), seis con dos, (16.2%), y cuatro con tres (10.8%). La lista de condiciones médicas comprendía, hipertensión arterial, ansiedad, diabetes insulino dependiente, dislipemia, osteoporosis, osteoartrosis, arritmia cardiaca y dolor crónico.

Se animó a todos los participantes a mantener su estilo de vida normal y se les permitió moverse libremente por los diferentes espacios de la institución, con la posibilidad de permanecer al aire libre. Se instruyó a los participantes y cuidadores para que completaran una agenda de sueño con información sobre el inicio y la compensación del sueño, así como la hora y la duración de las siestas eventuales. Sin embargo, la fiabilidad de la agenda resultante fue bastante baja y los resultados no han sido utilizados.

2.3. Diseño del Estudio

Este estudio se realizó utilizando TLB como variable independiente. Se estudiaron los efectos de la TLB sobre las variables cognitivas, funcionales y de atención, sobre la calidad del sueño y sobre las variables circadianas de actividad y TP. El estudio duró 3 semanas (cinco días/semana). Después de explicar los objetivos y los procedimientos experimentales, los participantes firmaron el consentimiento y se evaluaron las variables de referencia (pre-TLB): cognitivas, funcionalidad, atención y calidad del sueño. Durante las tres semanas, entre las 10:30 y las 12:00h, los sujetos se sentaban en la mesa de trabajo diseñada para aplicación de TLB y utilizada en los distintos estudios que conforman esta tesis (Figura 35). La exposición a luz brillante se llevó a cabo durante la segunda semana de 10:00 a 12:00h durante todos los días. La intensidad de luz expuesta fue de 7.000-10.000 lux, la cual se proyectaba a un metro de distancia de los sujetos. Durante la tercera semana los sujetos volvieron a los niveles de luz habituales de la institución y se reevaluaron las variables de cognición, atención y calidad del sueño (post-TLB). Las variables circadianas, actividad y TP, fueron registradas continuamente durante las tres semanas.

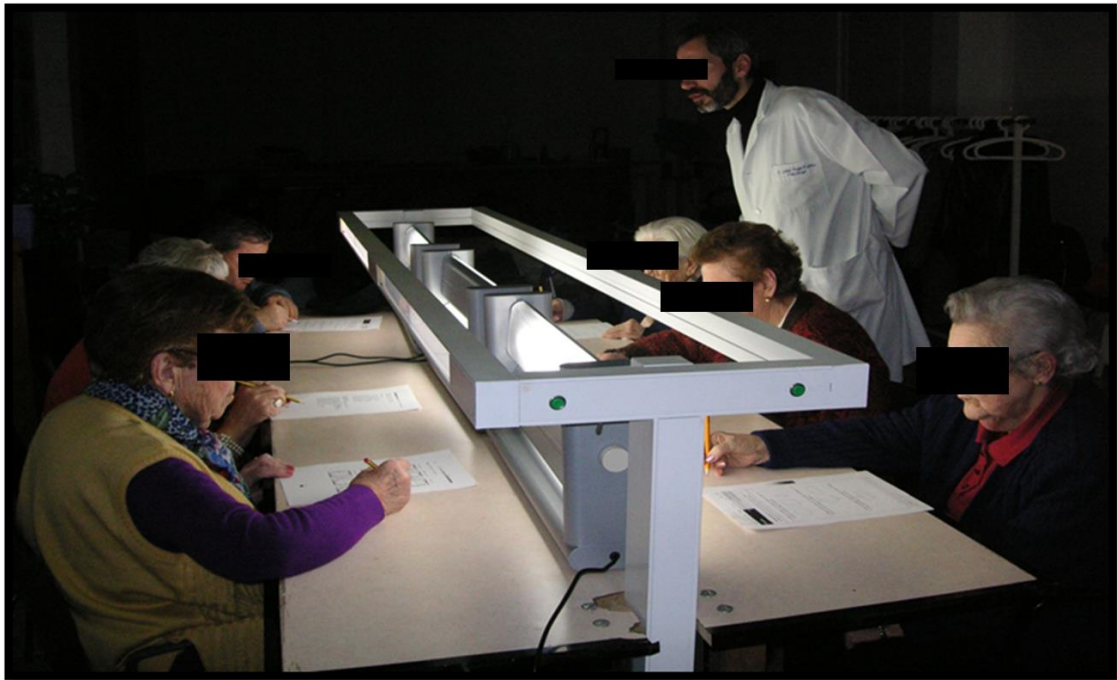


Figura 35. Diseño de la mesa para la aplicación de TLB.

2.4. Registro de la exposición a la luz

La cantidad acumulada de luz percibida por los sujetos fue registrada usando colgantes HOBO (Light Data Loggers UA-002-64, Onset Computer, Bourne, Massachusetts, USA) sobre la ropa del sujeto durante el tiempo de vigilia (Figura 36) y sobre la mesita de noche durante el sueño. Como siempre los sensores fueron programados para almacenar los niveles de iluminación acumulados cada 10 minutos durante las tres semanas del estudio.

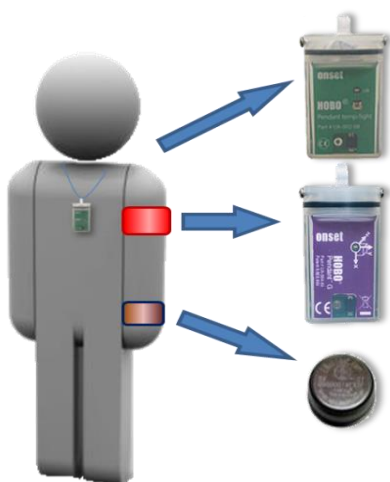


Figura 36. Colocación de sensores para registrar la exposición a la luz, la temperatura periférica y la actividad.

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

2.5. Test de Calidad de Sueño

La calidad del sueño de los sujetos se evaluó respondiendo al cuestionario de Oviedo del Sueño (COS) (Bobes García et al, 2000), valorando, como en el estudio 3, la satisfacción de la calidad de sueño (puntuación: 1 mínimo, 7 máximo), los niveles de insomnio nocturno (puntuación: 9 mínimo, 45 máximo) e hipersomnia diurna (puntuación: 3 mínimo, 15 máximo). Esta prueba se aplicó a cada sujeto una sola vez entre las 10 y las 12 am en la semana 1 y la semana 3.

2.6. Evaluación de las variables cognitivas

Las variables cognitivas, de funcionalidad, memoria y atención se analizaron utilizando las escalas y test descritos en la Tabla 14. La evaluación se llevó a cabo una sola vez durante la semana 1 y la semana 3.

Estado Cognitivo	MMSE (Folstein, 1975). Validación española, Blesa et al., 2001.
Memoria	Escala de memoria, con subtests separados para memoria inmediata, memoria demorada, aprendizaje, reconocimiento y memoria de trabajo (Whechsler, 1945, 1997). Validación española, Taussing et al., 1992.
Atención Sostenida	TMT-A (Partington & Leiter, 1949). Validación española, Llinàs-Reglà et al., 2017.
Atención Selectiva	Comprehensive Trail Making Test, CTMT-3 (Reynolds, 2002). Validación española, del Ser Quijano et al., 2004.
Atención Dividida	Stroop (Stroop, 1935; Golden, 1994). Validación española, Peña-Casanova, 2009.
Estado Funcional	Escala de deterioro global (Reisberg, 1982)
Calidad de sueño	Oviedo Test for sleep Quality (Bobes-García et al., 2000)

Tabla 14. Evaluación del estado cognitivo, funcional, memoria y atención.

2.7. Registro de la actividad

El movimiento de los sujetos se evaluó continuamente durante el período de estudio utilizando los mismos actímetros descritos en el estudio 2 (Hobo G Acceleration Data Logger, Massachusetts, USA) (Figura 36).

2.8. Registro de la TP

La TP, se evaluó continuamente durante el mismo período utilizando sensores de temperatura (Thermochron iButton DS1921H, Dallas, Maxim) (Figura 36), con una sensibilidad de 0,1 ° C y programados para muestrear la temperatura cada 10 minutos. Estos se adjuntaron a un brazalete deportivo de algodón y la superficie del sensor se colocó en el interior de la muñeca sobre la arteria radial del brazo no dominante (Sarabia et al., 2008).

Todos los sujetos fueron alentados a mantener su estilo de vida normal. Se les permitió moverse libremente a través de los diferentes espacios de la institución con la posibilidad de permanecer al aire libre. Los participantes y / o cuidadores fueron instruidos para completar una agenda de sueño con información sobre el inicio del sueño y el momento del sueño, así como el tiempo y la duración de las siestas eventuales.

2.10. Análisis circadiano

La información almacenada en los sensores de luz y actímetros se transfirió a través de un sistema de estación base USB, utilizando el software HOBOWare 2.2 suministrado por el fabricante. La información almacenada en el sensor de actividad y TP se descargó mediante el software Viewer 3.22 (Ortiz-Tudela, 2010). La actividad motora se expresó en grados de cambio de posición por minuto dividiendo los valores originales por 10. La TP se expresó en grados Celsius.

Para facilitar la comparación de los datos circadianos, se consideraron dos periodos según el hábito de vigilia y sueño en la institución. La hora de despertar fue de 7: 00 am a 20:50 pm y la hora de acostarse de 21:00 pm a 6:50 am.

Para el análisis de los datos circadianos de actividad y TP se utilizó la misma metodología descrita en los estudios 2 y 3; y se obtuvieron las mismas variables: mesor, amplitud, acrofase, test de Rayleigh, CFI y las tres variables que permiten calcularlo, IS, IV y AR. En este caso, también se eliminaron los datos de fin de semana.

Para el análisis inferencial de las pruebas paramétricas y no paramétricas, respetivamente, se usó la T de student, el rango de Wilcoxon y ANOVA para establecer la diferencias significativas entre las tres semanas estudiadas. Todos los análisis se llevaron a cabo usando el IBM SPSS statistic package, v20.1.

3. Resultados

3.1. Exposición a la luz

La Figura 37 muestra la comparación entre los niveles de luz acumulados cada 10 minutos durante la vigilia y el sueño en las tres semanas. Para diferenciar los periodos de vigilia y sueño se se tuvieron en cuenta los horarios en que los sujetos se iban a dormir y se despertaban, a partir de las agendas de sueño. La diferencia entre las tres semanas durante la vigilia fue muy significativa. (ANOVA con medidas repetidas, $F_{(1,36)} = 11,59$, $p < 0,000$). No se encontraron diferencias significativas entre los valores de intensidad de luz nocturna (ANOVA con medidas repetidas, $F_{(1,36)} = 0.48$, ns).

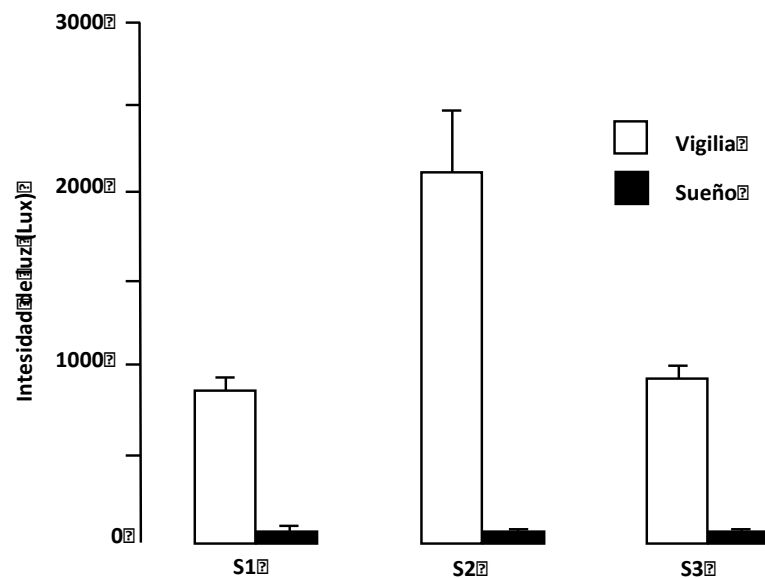


Figura 37. Medias \pm SEM de luz acumulada cada 10 minutos por los colgantes de luz del sujeto. Durante la vigilia, las diferencias entre la semana 2 (con TLB) y las semanas 1 y 3 (sin TLB) fueron muy significativas ($p < 0,001$). Durante el tiempo de sueño, no se encontró ninguna diferencia significativa entre las semanas. SEM, Error Estándar de la Media; TLB, Terapia de Luz Brillante.

Los niveles de luz registrados durante las semanas 1 y 3 en las diferentes salas de la Institución fueron similares a los registrados por los colgantes del sujeto. Los resultados, sin embargo, no agregaron información significativa y no han sido representados.

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

3.2. Calidad de sueño

Variables	Pre-TLB	Post TLB	Significancia
Satisfacción de sueño	4.03±0.02	4.51±0.04	p>0.04
Insomnio Nocturno	20.73±0.68	15.70±1.3	p=0.007
Hipersomnia diurno	6.75±0.06	6±0.04	p=0.153 ns

Tabla 15. Resultados del Cuestionario de Oviedo de Sueño.

Los resultados del COS, muestra que la TLB mejoró las satisfacción de sueño y redujo el insomnio diurno. El hipersomnia diurno permaneció sin cambios.

3.3. Efectos de la TLB sobre las variables cognitivas y funcional

3.3.1. MMSE, memoria y deterioro global

La Figura 38, muestra que las TLB causó mejoras en el estado cognitivo (MMSE) la memoria inmediata (MI), la memoria demorada (MD) y la memoria de trabajo (MT). En el reconocimiento se obtuvieron diferencias significativas menores. El deterioro global mostró una reducción, altamente significativa. Por el contrario, no se encontraron diferencias significativas en la capacidad de aprendizaje (A).

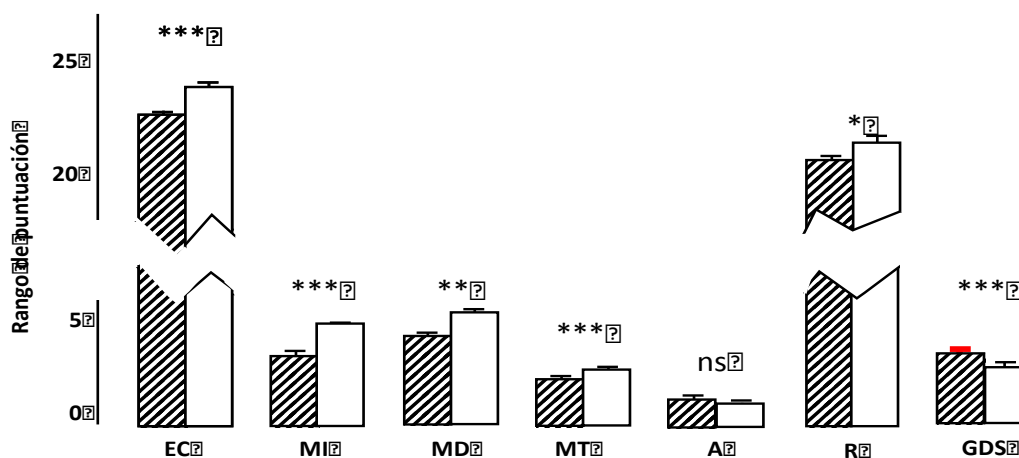


Figura 38. El TLB causó mejoras significativas en todas las pruebas cognitivas con la única excepción del aprendizaje, la diferencia no fue significativa. ES, estado cognitivo; MI, memoria inmediata; MD, memoria demorada; MT, memoria de trabajo; A, aprendizaje; R, reconocimiento; GDS, escala de deterioro global; ns, no significativo. Todos los índices han sido expresados en medias ± SEM. Se consideró T de student para contraste de medias (Se considera significativo para p<0,05)

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

3.3.2. Efectos sobre la atención

Los resultados de los test utilizados para registrar los cambios en atención se presentan en la Tabla 16. La TLB provocó mejoras significativas en atención dividida. Los efectos sobre atención sostenida y atención selectiva no fueron significativos.

VARIABLES DEPENDIENTES		Pre-TLB	Post-TLB	Significación
Atención	Atención Sostenida	2.71±0.05	2.38±0.02	0.08 ns
	Atención Selectiva	3.49±0.08	3.13±0.19	0.074 ns
	Atención Dividida	3.79±0.60	8.69±0.77	0.016

Tabla 16. Efectos de la TLB sobre atención. Todos los índices han sido expresados en medias ± SEM (error estándar de la media).

3.4. Aplicación de TLB y ritmos circadianos de temperatura y actividad

La figura 39 y las Tablas 17 y 18, muestran las consecuencias de las TLB sobre la temperatura periférica y la actividad. Las diferencias significativas entre semanas han sido marcadas en negrita.

3.4.1. Temperatura

Respecto a la TP (Tabla 17), la TLB elevó significativamente el mesor e incrementó la amplitud de los ritmos en la semana 2, efecto que continuó durante la semana 3, aunque con menor significación. Además, la TLB causaba retraso significativo de la acrofase, pero solamente las semana 3. La estabilidad interdiaria (IS), variabilidad intradiaria (IV) y amplitud relativa (RA) demostraba un cambio significativos. Los cambios de las RA fueron significativos desde la semana 2. El coeficiente de Rayleigh (RAY) y el Índice de Función Circadiana (CFI) mostraba un incremento significativo en la semana 2, en el caso del CFI se alargó a la semana 3.

Variables	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Anova F _(3,108)	p entre semanas		
					1-2	1-3	2-3
Mesor	32.81±0.12	34.24±0.15	33.17±1.53	F=7.20, p=0.001	0.021	0.042	0.039
Amplitud	1.03±0,05	1.32±0,06	1.47 ±0,08	F= 6.08, p=0.003	0.008	0.038	0.034
Acrofase	23:40±16min	01:10±10min	01:31±10min	F=17.78, p<0.001	0,001	0,001	0,814
IS	0.47±0.03	0,55±0,03	0.62±0,02	F= 7.35, p=0.001	0.002	0.002	0.642
IV	0,16±0,02	0,12±0,01	0,13±0,01	F= 1.58, p=0.21	0.042	0.003	0.752
RA	0,02±0,01	0,03±0,01	0,05±0,01	F= 16.5, p=0.001	0.078	0.001	0.002
RAY	0,83±0,01	0,92±0,01	0,88±0,01	F= 8.43, p=0.001	0.006	0.634	0.026
CFI	0,49±0,00	0,49±0,01	0,53±0,00	F= 7.58, p=0.001	0.305	0.004	0.003

Tabla 17. Parámetros circadianos de la temperatura durante las semanas 1, 2 y 3. Todos los índices han sido expresados como medias ± SEM. Se consideró ANOVA y Bonferroni post hoc.

3.4.2. Actividad

La Tabla 18 y Figura 39 muestra los efectos de la TLB sobre los principales parámetros del ritmo de actividad. En la Tabla 18 las diferencias significativas entre semanas han sido marcadas en negrita. El mesor y la amplitud del ritmo fue significativamente más

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

alta en la semana 2 y la diferencia continuó en la semana 3. La acrofase presentó un retraso significativo de hasta 39 minutos entre la semana 1 y semana 3. La estabilidad interdiaria (IS) y el Índice de Función Circadiana (CFI) permanecían sin cambios. En contraste, las TLB reducía la variabilidad intradiaria (IV) e incrementaba la amplitud relativa (RA), también el coeficiente de Rayleigh (RAY).

Variables	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Anova $F_{(3,108)}$	p entre semanas		
					1-2	1-3	2-3
Mesor	13,48±0,66	15,64±0,63	15,14±0,39	F=3.84, p=0.02	0.024	0.019	0.81
Amplitud	7,31±0,33	9,03±0,32	9,13±0,28	F=10.57, p=0.001	0,016	0,001	0,63
Acrofase	13:48±10min	14:08±8min	14:27±9min	F=7.75, p=0.001	0.059	0.001	0.245
IS	0,30±0,05	0,33±0,01	0,32±0,006	F=0.94, p=0.39	0,771	0,478	0,103
IV	0,99±0,01	0,87±0,02	0,98±0,01	F=9.68, p=0.001	0,042	0,623	0,038
RA	0,73±0,02	0,84±0,02	0,77±0,01	F=4.10, p=0.019	0,010	0,39	0,028
RAY	0,80±0,03	0,89±0,02	0,85±0,01	F=3.09, p=0.049	0,003	0,046	0,53
CFI	0,51±0,01	0,53±0,01	0,51±0,01	F=0.41, p=0.65	0,68	0,407	0,402

Tabla 18. Parámetro circadianos de la actividad durante las tres semanas del estudio. Todos los índices han sido expresados como medias ± SEM. Se consideró ANOVA y Bonferroni post hoc.

En la Figura 39 se puede ver en los paneles la combinación de la temperatura y la actividad durante las tres semanas. Los principales resultados fueron los siguientes: A) En cuanto a la temperatura periférica (muñeca), la diferencia entre la luz y la oscuridad fue de 1.15°C, durante la semana 1; 1.71°C durante la semana 2 y 1.71°C durante la semana 3. Además, los efectos de TLB continuaron siendo significativos durante la semana 3 (véase también las Tablas 17 y 18 para detalles estadísticos). Estos datos significan, en primer lugar, que el aumento de la disponibilidad de luz realmente aumentó la amplitud de la oscilación circadiana de la temperatura B) la actividad diurna en la semana 1 osciló entre 16,2 recuentos/10 min durante el tiempo de iluminación a 7,7/10 min en la oscuridad. En la semana 2, los niveles fueron 20,4 y 6,5 para la época de luz y oscuridad, respectivamente, y 18,5 y 6,3, respectivamente, para la semana 3. Así, los resultados de la actividad y la temperatura fueron bastante paralelos. En ambos casos el TLB aumenta los niveles diurnos y disminuye los nocturnos. Además, los efectos se prolongaron al menos una semana.

Efectividad de la Exposición a Luz Incidente en la Atenuación de la Cronodisrupción en el Envejecimiento, 2018

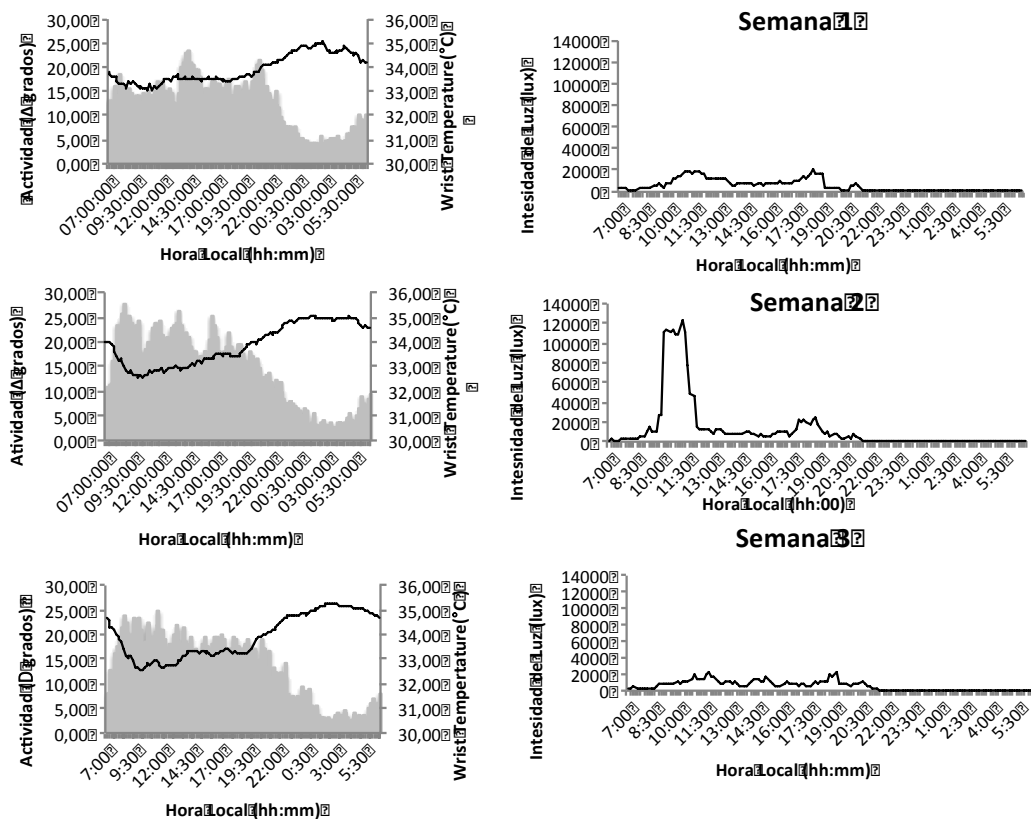


Figura 39. Paneles de temperatura de la muñeca (línea negra) y actividad (áreas grises) registrado durante las tres semanas.

4. Discusión y conclusiones

4.1. Luz

Se encontró que los niveles de intensidad medios de luz percibidos por los sujetos durante el periodo de luz y oscuridad eran discretos, tanto en términos absolutos como relativos. Durante el día, los niveles promediaron alrededor de 850 lux /10 min a lo largo de todo el tiempo de vigilia (Figura 37), justo por encima de los niveles mínimos recomendados por la Comisión Europea (CE) para las instituciones de asistencia sanitaria (500 L, norma europea para iluminación interior EN12464-1). Por cierto, cabe destacar que los valores recomendados de la AE se dirigen principalmente al personal, médicos, enfermeras, etc. y nunca consideran las necesidades de iluminación del paciente que pueden ser importantes en las personas mayores institucionalizadas. De hecho, se sabe que las personas de edad apenas retienen un 10% de la sensibilidad de fotorrecepción de un niño de 10 años, con déficits estructurales y funcionales en la absorción de luz visible en el rango de longitud de onda de 400-500 nm, el más importante para la regulación circadiana (Najjar et al., 2014). Además, el diámetro de la pupila sufre reducciones relacionadas con la edad (miosis) (Charman & Chateau, 2003; Yang et al., 2002), necesitando exposiciones a la

luz varias veces más brillantes, para un funcionamiento circadiano normal (Turner & Mainster, 2008). Por otra parte, cabe destacar que los niveles de luz recomendados en el “DELTA portfolio” (Bakker et al, 2004) fueron de hasta 3500 Lux a la altura de los ojos de los ancianos institucionalizados, un nivel siete veces superior a los valores medios recomendados por la mencionada Norma Europea.

En cuanto a la exposición a la luz durante el sueño, los sujetos fueron expuestos a un promedio de alrededor de 40 lux/10 min, cifra que puede ser registrada a 1 m de una bombilla de cuarzo de 50W, muy superior a los niveles de 5 lux/10 min establecidos en la Norma Europea. Los altos valores nocturnos se debieron a la presencia de luces permanentes en el pasillo vecino a los dormitorios y a la práctica general del personal de enfermería de encender las luces para la revisión y cambio rutinario de pañales (Rubiño et al., 2017). Es bien sabido que la exposición a la luz durante la hora de dormir puede tener efectos adversos en los ritmos circadianos y en el estado general de salud (Reiter et al., 2011). De hecho, ignorar la necesidad de la oscuridad exacerba los ya disminuidos niveles de melatonina relacionados con la edad (Khalsa et al., 2003) y recientemente demostramos que los ritmos circadianos de las personas mayores son particularmente sensibles al contraste entre la luz diurna y la nocturna (Rubiño et al., 2017) (ver estudio 3). En resumen, los sujetos del presente estudio fueron expuestos a valores de luz bastante bajos durante la vigilia y, a la inversa, a niveles de luz excesivos durante el sueño. Teniendo en cuenta estos hechos, se deduce que la exposición diaria a unos 10.000 lux durante sólo 90 minutos aplicada en la segunda semana debe haber supuesto un cambio dramático y debe ser responsable de la constelación de mejoras circadianas, del sueño, del bienestar y cognitivas observadas en la segunda y tercera semanas del estudio (que se describirán en los párrafos siguientes).

4.2. Terapia de Luz Brillante

Se ha discutido la intensidad y duración de la exposición a la luz brillante necesaria para lograr la eficacia terapéutica en la mejora del SC, los parámetros cognitivos y la calidad del sueño (Remé et al, 1996; Terman & Terman, 2005a, b; Brouwer et al., 2017; Sloane et al., 2008; Mishima et al., 1994; Campbell et al., 1995). La mayoría de los estudios proporcionan, al menos, 10.000 lux a la altura de los ojos (Aries, 2005). Estos niveles se consideran seguros, dada la ausencia tanto de longitudes de onda ultravioleta (UV) y de anomalías oculares en los sujetos experimentales (Remé et al., 1996; Terman y Terman, 2005a; Brouwer et al., 2017).

Se seleccionó este valor después de considerar las probables reducciones relacionadas con la edad en el sistema visual de los sujetos. Además, las fuentes de luz utilizadas en este informe muestran una intensidad bastante alta en el rango de 460-480 nm, en

coincidencia con la sensibilidad espectral circadiana humana máxima (Rea et al., 2002; Reiter et al., 2011) y la capacidad máxima para mejorar la secreción nocturna de melatonina en ancianos en estado de insomnio (Murphy y Campbell, 1996) y ancianos sanos (Sörensen & Brunnström, 1995). Además, el TLB se aplicó durante la mañana, con consecuencias conocidas sobre las variables cognitivas, funcionales y clínicas (Mishima et al., 1994; Dowling et al., 2005).

4.3. Resultados Cognitivos

Las principales alteraciones mentales relacionadas con la edad consisten en la ralentización de los procesos mentales (Salthouse, 1996), deficiencias en las memorias de trabajo, episódica e inmediata, así como en las funciones ejecutivas (Andrés y Van der Linden, 2000). En particular, las capacidades atencionales son altamente sensibles a los cambios mentales degenerativos (Rogers, 2002; Vega y Bueno, 1995). En conjunto, estas deficiencias son síntomas bien reconocidos de las fases tempranas de la enfermedad de Alzheimer (Grundman et al., 2004).

Se utiliza el MMSE (Folstein et al., 1975; Eisdorfer & Cohen, 1992) primero, para clasificar el estado mental de los sujetos. El MMSE ha sido ampliamente utilizado para evaluar el estado cognitivo global, analizando la orientación temporal y espacial de las memorias inmediatas y demoradas, así como la capacidad de cálculo y comunicación verbal (Ito et al., 1999; Yamadera, 2000; Graf et al., 2001; Hickman et al., 2007; Cochrane et al., 2012). En particular, el MMSE es ampliamente utilizado para evaluar el deterioro mental en sujetos ancianos institucionalizados (Reisberg et al, 1984 y 1985; Franssen et al, 1991) y para reconocer la existencia de deterioro cognitivo leve (DCL), que ha sido definido como un déficit objetivo y medible en las funciones cognitivas, con preservación de la capacidad para las actividades diarias (Flicker et al., 1991). Sin embargo, existen algunas discrepancias en la puntuación de corte para definir el ICM (Tombaugh & McIntyre 1992; Franssen et al., 1991; Reisberg et al., 1985; Mitchell 2009; Crum et al., 1993; Kukull et al., 1994). Se utilizó una puntuación de ≤ 25 (Eisdorfer & Cohen, 1992) para marcar el límite entre la normalidad y el deterioro cognitivo leve. De hecho, esta es una puntuación bastante alta, pero fue seleccionada para proporcionar la máxima sensibilidad para la detección de los efectos del BLT.

El valor clínico del MMSE ha sido cuestionado (Anthony et al., 1982; Creavin et al., 2016). Para superar su eventual debilidad, y para aumentar la precisión de la evaluación cognitiva así como para reconocer las consecuencias de TLB, el MMSE fue complementado con pruebas adicionales. En primer lugar, aplicamos la Escala de Memoria de Wechsler, con subpruebas separadas para la memoria de palabras inmediata, retardada, aprendida, reconocida y de trabajo (Wechsler, 1945, 1997). En

el presente estudio, el TLB causó mejoras significativas en todas las subpruebas, con la única excepción en el aprendizaje de palabras en la que el efecto del TLB no fue significativo (Figura 38). Sin embargo, encontramos disminuciones significativas en la escala de deterioro global (Reisberg, 1982). También se estudiaron los efectos del TLB sobre los niveles de atención. La atención fue descrita por William James en 1890 como "la toma de posesión por parte de la mente, en forma clara y vivida, de uno de lo que parecen ser varios objetos o trenes de pensamiento simultáneamente posibles" (citado por Lynch, 2010). Utilizamos la prueba de Trail Making Test A (TMT-A) (Partington & Leiter, 1949) para evaluar la velocidad de búsqueda visual y atención sostenida. La atención selectiva se evaluó utilizando el Comprehensive Trail Making Test 3 (CTMT3, Reynolds, 2002) que está fuertemente influenciada por la resistencia a la distracción, la flexibilidad cognitiva o los cambios atencionales. Como resultado, encontramos que el TLB aumentó significativamente la puntuación media del MMSE en 1,2 puntos. Así, a pesar de la corta exposición (90 min, 5 días) podemos concluir que los efectos fueron positivos, coincidiendo con estudios previos (Graf et al., 2001; Yamadera et al., 2000; Burns et al., 2009; Riemersma-Van Der Lek et al., 2008).

Sin embargo, no se encontraron cambios significativos ni en los niveles de atención sostenidos ni en los selectivos. En contraste, la atención dividida (Stroop, 1935; Golden, 1994; Parkin, 1999; Mackin, 2002), registró un fuerte aumento, pasando de una puntuación de 3,8 a 8,7 (Tabla 16). Se han descrito varias dimensiones para los niveles atencionales, que van de lo simple a lo complejo: focalizado, sostenido, selectivo y dividido (Sohlberg y Mateer, 1987, 1989). Por lo tanto, cabe destacar que el TLB sólo mejoró el nivel atencional más complejo que, con toda probabilidad, debería haber sido el más deteriorado.

4.4. Calidad de sueño

Cabe destacar que las puntuaciones encontradas tras la aplicación de COS fueron bastante discretas, con puntuaciones oscilantes en torno al 50% de las óptimas para la satisfacción del sueño, el insomnio nocturno y la hipersomnia diurna. Sin embargo, el TLB causó efectos significativos, aumentando la satisfacción del sueño y disminuyendo el insomnio nocturno. Sin embargo, los efectos no alcanzaron significación para la hipersomnia diurna.

Cabe destacar la duración extremadamente larga del tiempo en que los sujetos permanecían en la cama, debido a la hora establecida de acostarse como norma de la residencia (de 21.00 a 07.00 horas, es decir, 600 minutos de la hora total de acostarse), que contrasta con los 360 minutos de la hora total de sueño declarada para las personas sanas de entre 60 y 70 años de edad (Kurina et al., 2015; Wilckens et al.,

2014). Considerando que se ha informado de una eficiencia normal del sueño del 77,5% para las personas mayores (Dijk et al., 1999), el tiempo total de sueño para las personas de edad avanzada sanas debe promediar alrededor de ~465 min. Adelantar la hora de acostarse en personas de edad avanzada puede disminuir el impulso del sueño, causando una baja continuidad y profundidad del sueño e incluso puede ser perjudicial para la cognición (Wilckens et al., 2014). De hecho, el exceso en el tiempo total de sueño puede explicar las bajas puntuaciones encontradas en el COS, tanto antes como después de TLB. En general, las principales alteraciones del sueño registradas en los ancianos son el insomnio nocturno y la somnolencia diurna excesiva, en buena coincidencia con los objetivos del COS. Sin embargo, informes anteriores de este cuestionario aplicados a personas mayores observaron índices de satisfacción con el sueño e insomnio diurno no muy diferentes de los que encontramos aquí (Rubiño et al., 2017). Por lo tanto, los sujetos del presente estudio parecen permanecer dentro del rango normal.

4.5. Ritmos Circadianos

Con el objetivo de realizar procedimientos simples y mínimamente invasivos, registramos la TP y no la TCC. Como ya se ha mencionado, la temperatura de la muñeca expresa una relación de fase inversa con la temperatura central y representa un índice no invasivo, robusto y fácil de registrar de los ritmos circadianos (Martínez-Nicolas et al., 2013; Ortiz-Tudela et al., 2010). Antes de TLB, el ritmo TP era bastante débil (ver Figura 39, panel a, y Tabla 17). La aplicación de TLB, causó mejoras significativas en la mayoría de los parámetros rítmicos, incluidos el mesor, la amplitud, la variabilidad intradiaria, la estabilidad entre días (IS), el coeficiente de Rayleigh y el índice de función circadiana (CFI). Además, la TLB causó retrasos significativos en la acrofase del ritmo, un retraso que fue aún mayor en la tercera semana. Así, la TLB causó efectos inmediatos en la mayoría de los parámetros del ritmo y, en muchos casos, las mejorías aparecieron y/o persistieron en la tercera semana, siendo altamente sugestivo de un retraso de fase, modificando el ajuste de tiempo del reloj circadiano.

En cuanto al ritmo de actividad (Tabla 18), los resultados fueron similares. De hecho, todos los parámetros mostraron mejoras significativas, con la excepción del estabilidad entre días (IS) y el índice de función circadiana (CFI) en que los cambios carecían de importancia. Como encontramos para el TP, muchos efectos persistieron a lo largo de la tercera semana (mesor, amplitud, amplitud relativa (RA) y coeficiente de Rayleigh), mientras que la mejoría en el IV sólo fue significativa en la tercera semana, lo que indica en conjunto que el TLB puede tener efectos que persisten después de la terapia de luz.

Aunque el período (τ) del ritmo circadiano depende básicamente de la sincronización de los ciclos geofísicos (T), también depende de factores externos de enmascaramiento que añaden o restan a los efectos de luz, reforzando o reduciendo así la eficiencia del reloj (Martínez Nicolás et al., 2013; Weinert & Waterhouse, 2007). Consecuentemente, la baja diferencia entre el día y la noche en la exposición a la luz antes de aplicar TLB fue un factor que posiblemente contribuyó sustancialmente a enmascarar los ritmos de temperatura y actividad de los sujetos agravado por los problemas visuales y sistema circadiano presumiblemente débil descritos. Por el contrario, la TLB debe haber activado la actividad residual del reloj interno causando mejoras significativas en los ritmos de temperatura y actividad.

Los resultados del presente estudio, confirmaron los obtenidos en los estudios piloto (1 y 2). Se encontró así, que la aplicación de TLB causó mejorías significativas en las capacidades cognitivas, en la calidad del sueño y en la mayoría de los parámetros de los ritmos circadianos de temperatura periférica (como indicador de temperatura central) y actividad general. Es bien sabido, en este sentido, que la capacidad del reloj NSQ para mantener la sincronía fisiológica es extremadamente sensible a los déficits de luz matutina (Minors et al., 1991; Rüger et al., 2013), efecto que recibe confirmación con los resultados del presente estudio. También se sabe que el sistema circadiano muestra deficiencias significativas relacionadas con la edad (Ancoli - Israel, et al., 2002). Aquí, observamos que el TLB causó mejoras significativas en los ritmos tanto de la temperatura periférica como de la actividad y contrarrestó el avance típico del reloj que normalmente aparece en las personas mayores (Hofman & Swaab, 2006; Iguchi et al., 1982; Skene & Swaab, 2003). Vale la pena señalar que estos efectos seguían siendo significativos una semana después de la aplicación del TLB, es decir, causó un verdadero reajuste del reloj circadiano.

Se piensa que ciertas enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (EA) pueden comenzar varios años antes del diagnóstico clínico (Petersen et al., 1999; Petersen et al., 2009; Albert et al., 2011; Li et al., 2011; Cooper et al., 2015). De hecho, el DCL se ha utilizado para definir un umbral para la disminución de la memoria como entidad patológica y se cree que representa un estado de transición entre el envejecimiento normal y la EA (Grundman et al. 2004). En consecuencia, la necesidad de investigación para el diagnóstico precoz de la EA ha sido destacada en varios estudios destinados a prevenir y controlar la enfermedad (Richard et al., 2012; Barnett et al., 2013) y a ayudar en el diagnóstico precoz (Custodio et al., 2017). Con respecto al presente estudio, podemos concluir que, después de haber estado expuestos a TLB, los sujetos con un diagnóstico de deterioro cognitivo mostraron

mejoras significativas en el rendimiento mental en una gran mayoría de pruebas y la TLB podría servir para retrasar el deterioro evolutivo de la EA.

Los principales resultados del presente estudio consisten en proporcionar un marco unitario para comprender las causas de las deficiencias cognitivas relacionadas con la edad y el sueño. Como ya se mencionó, las alteraciones circadianas son factores importantes en el desarrollo del DCL (Tranah et al., 2011). De hecho, CD afecta al rendimiento cognitivo, alterando la memoria y el procesamiento de la información e impulsando el declive cognitivo en las personas mayores (Oosterman et al., 2009; Ancoli-Israel et al., 1997; Anderiesen et al., 2014). Además, se cree que un patrón inadecuado de exposición a la luz en sujetos con NSQ funcional puede llevar al desarrollo de demencia (Cardinali et al., 2010). Por lo tanto, la baja exposición a la luz natural puede ser un factor importante en los trastornos mentales relacionados con la edad y la reducción de la calidad de vida. Estos efectos pueden agravarse si se tiene en cuenta que las personas mayores sólo retienen un 10% de la sensibilidad a la fotorrecepción de un niño de 10 años, con déficits estructurales y funcionales en la absorción de longitudes de onda cortas visibles (400-500 nm) (Najjar et al., 2014). Del mismo modo, el diámetro de la pupila tiende a disminuir (miosis) en personas de edad (Charman, 2003; Yang et al., 2002). Como resultado, se necesitarían exposiciones a la luz diez veces más brillantes para acercarse a un funcionamiento circadiano similar a la de los jóvenes (Turner & Mainster, 2008).

Cabe señalar que estos resultados se observaron después de sólo cinco días de tratamiento. Parece razonable por lo tanto, que el aumento del período de la exposición a una alta intensidad de luz ya sea artificial o natural, las mejoras habrían sido mucho mayores. Por lo tanto, los resultados de este informe aportan pruebas de la utilidad de la luz brillante, no sólo como recurso terapéutico sino, posiblemente, en la prevención de las enfermedades neurodegenerativas

5. DISCUSIÓN GENERAL Y CONCLUSIONES

5.1. Discusión general

En cada uno de los estudios presentados en esta tesis ya se han discutido los distintos resultados obtenidos. En este apartado presentamos una discusión general que aúna todos los resultados y permite sacar las conclusiones que presentamos posteriormente.

Cada vez se da más importancia al envejecimiento del SC como uno de los factores que contribuye a la CD. Esto se traduce, entre otros, a un ritmo sueño-vigilia menos robusto y una reducción en la amplitud tanto de la secreción hormonal como de la temperatura central (Van Someren, 2000), lo que implica irregularidades en la organización de los periodos de sueño-vigilia durante las 24 horas. La consecuencia clínica más frecuente es el síndrome de avance de fase (*SFAS*, o *Advanced Sleep Phase Syndrome*), con acrofases adelantadas, aumento en la propensión al sueño por la tarde, somnolencia a horas tempranas de la noche y despertares tempranos.

Se ha hablado de manera extensa, a lo largo de la tesis, sobre la debilidad de los zeitgebers, principalmente la luz y el contraste luz/oscuridad, en el envejecimiento. Alteraciones como la presencia de miosis pupilar, transmisión reducida del cristalino o pérdida de la sensibilidad fotorreceptora (Yang et al., 2002; Charman & Chateau, 2003), son las causa más frecuentes. A esto se añade que los centros e instituciones de personas mayores, la mayor parte de las veces adolecen de luz natural y artificial de intensidad insuficiente (Campbell et al., 1988; Ancoli-Israel et al., 1989; Shochat et al., 2000; Hood et al., 2004), como también se ha mencionado, y en el estudio 3 se han analizado las consecuencias puntuales.

La hipótesis general que orientó este trabajo fue que la exposición a intensidades de luz elevada, artificial y natural en ancianos institucionalizados modificaría el ritmo circadiano sueño vigilia, mejorando aquellos parámetros que intervienen en la cronodisrupción. Para demostrar estos posibles cambios, contamos con una metodología que ofrecía una serie de ventajas, de las cuales destacaban principalmente la no invasión y la facilidad de manejo. Para el estudio del SC se utiliza, generalmente, ritmos marcadores como la temperatura corporal central y la actividad, así como patrones hormonales, como la secreción de melatonina o cortisol. La medición de la temperatura corporal central (TCC) resulta un método invasivo e incómodo. Hemos destacado las ventajas de la medición de la temperatura periférica (TP) sobre la TCC (Sarabia, 2008). La TP avanza en fase con la TCC, lo que sugiere que la pérdida de calor de las extremidades puede impulsar el ritmo circadiano de la TCC (Krauchi & Wirz-Justice, 1994). Los patrones de TCC y TP son similares, con algunas diferencias ventajosas, como anticiparse al momento de inicio del sueño y a permanecer estable durante el mismo (van Marken et al., 2006; Krauchi, 2007), y el estar más relacionado con la somnolencia subjetiva y objetiva (Van Someren, 2004;

Raymann et al., 2007, 2008). En los estudios que conforman esta tesis se procedió a evaluar el sistema circadiano utilizando la medición de la actividad juntamente con la TP resultando ser un índice confiable e integrador en la evaluación del ritmo circadiano sueño-vigilia de la población anciana sujeto de estudio, sin ocasionar ningún problema de mención en su utilización.

Luz Incidente

La intensidad de luz natural y artificial incidente constituyó uno de los ejes centrales en los estudios que conforman la presente tesis. El contar nuevamente con un método de fácil manejo como el sensor HOB0 Pendant (Light Data Loggers UA-002-64, Onset Computer, Bourne, Massachusetts, USA), que permitió el registro continuo, supuso también una ventaja. La monitorización continua de la luz en condiciones naturales permitió analizar, en primer lugar, la intensidad de luz incidente en los centros y directamente en los sujetos y a su vez determinar la intensidad de luz utilizada durante la aplicación de la TLB. Lo más importante era monitorizar la luz natural fuera de las condiciones controladas en laboratorio y así proporcionar información sobre las características del ciclo luz/oscuridad, importante en el estudio del sistema circadiano. La falta de luz natural y las deficiencias de luz artificial en centros institucionalizados centraron el estudio 3. Las limitaciones del ojo del anciano impone restricciones generales de iluminación y rutina de luz y oscuridad adecuadas. Contamos con la existencia de dos instituciones de diseño arquitectónico muy distinto en relación con la exposición de luz y en cambio con rutinas de atención al anciano y rutinas horarias similares. Los resultados demostraron como la elevada disponibilidad de luz matutina y un contraste luz/oscuridad adecuado para unos hábitos nocturnos adecuados, se traduce en un mantenimiento del ritmo circadiano y mejor calidad de sueño. Se pudo demostrar como las diferencias significativas entre la luz diurna y nocturna ayudaron a mantener los ritmos, de acuerdo con la literatura. La importancia de este estudio reside en demostrar que diseños adecuados unidos a rutinas adecuadas en relación con la iluminación y el ritmo sueño-vigilia, contribuyen significativamente a atenuar los cambios relacionados con la CD en el envejecimiento.

Se ha demostrado que hay evidencia suficiente en utilizar la exposición a la luz brillante para mejorar los parámetros circadianos debilitados durante el envejecimiento. Utilizar la TLB, mejora la consolidación del ritmo circadiano sueño-vigilia, disminuye las alteraciones de sueño e indirectamente mejora los parámetros cognitivos.

Un primer estudio piloto (estudio 2) permitió demostrar que 1,5 horas de exposición lumínica, por la mañana, durante 5 días, era suficiente para observar cambios significativos en los parámetros circadianos, destacando el incremento en el mesor, la amplitud y la estabilidad del ritmo de actividad y de temperatura, y un retardo en las acrofases, que se prolongaron a la semana siguiente de la aplicación de la TLB (Tabla 10). Estos cambios fueron complementarios a un incremento de la actividad diaria y una actividad nocturna menos fragmentada (Figuras 24 y 25). Estos resultados nos sirvieron para diseñar un segundo estudio (estudio 4) con un número de sujetos más

elevado y con la medición de nuevas variables, desglosadas del CFI (IV, IS y AR). Nuevamente encontramos resultados similares de mejora del ritmo en ambas variables (Tablas 17 y 18). Las nuevas variables analizadas confirmaron el sentido del cambio. Se obtuvo, un aumento de la estabilidad interdiaria y una disminución de la variabilidad intradiaria en los ritmos de actividad y temperatura, más significativos en el caso de la temperatura, lo que a su vez se tradujo en un aumento de la robustez del ritmo (CFI) que no se había puesto de manifiesto en el estudio 2 y que confirmó, con mayor fuerza si cabe, los efectos de la TLB.

Una mención aparte, merecen los resultados de las acrofases de temperatura y actividad en los dos estudios (2 y 4). Había una diferencia entre las dos situaciones experimentales de cada estudio. El estudio piloto (estudio 2) se llevó a cabo con ancianos que residían en casa y cuyo horario no venía impuesto de forma rutinaria a diferencia de la situación en las residencias donde se impone la rutina de acostarse alrededor de las 21:00. El apagado de luces más temprano en los ancianos residentes (estudio 4) y la consiguiente reducción de la actividad pudo enmascarar el retraso en las acrofases de la temperatura. Así los resultados basales de las acrofases del estudio 2 (Tabla 10, semana 1) presentan mayor retraso que los del estudio 4 (tabla 17, semana 1). Y los cambios tras la aplicación de TLB (semanas 2 y 3 de ambos estudios) fueron más evidentes en los ancianos del estudio 2. Los retrasos en la hora de acostarse suponen mejorar el contacto social con los familiares o cuidadores lo que puede facilitar el descanso nocturno más adaptado a los horarios corrientes. Ya se discutió a lo largo del estudio 4 (apartado 4.4.) la duración extremadamente larga de tiempo en que los sujetos permanecen en la cama durante el período nocturno y por las rutinas horarias establecidas en la mayoría de residencias. Estas prácticas corrientes pueden favorecer el insomnio nocturno y la somnolencia diurna. Habría que fomentar horarios de apagado de luces más tardíos en las instituciones para fomentar una reducción de la actividad y una menor fragmentación nocturna.

En el estudio 3, se incidió en la importancia del contraste luz/oscuridad en la consolidación del ritmo sueño-vigilia. Las características que diferenciaban las dos instituciones no sólo residía en una mayor exposición de luz diurna marcado por el diseño arquitectónico, sino también, en el respeto a la oscuridad nocturna que se observó en la residencia 2 (Figura 32). El contraste luz/oscuridad es importante en el ajuste y la estabilidad del ritmo. Los resultados que se obtuvieron están de acuerdo con los estudios que enfatizan las consecuencias de la exposición a luz en el periodo oscuro para producir CD (Van Someren et al., 1996; Reiter et al., 2003; Erren & Reiter, 2009). Una adecuada exposición lumínica con un incremento en la intensidad por la mañana y un total respeto a la oscuridad nocturna, permitió demostrar una reversión del avance de fase y de aplanamiento del ritmo de actividad y TF, en definitiva una mayor funcionalidad circadiana.

Temperatura periférica (TP)

En los diferentes estudios hemos demostrado una relación entre la luz incidente y el incremento en la amplitud del ritmo circadiano de TP. Como ya hemos dicho, la

medición de la TP tiene una serie de ventajas como marcador circadiano por su facilidad en la monitorización y el anticiparse al momento de inicio del sueño, cosa que no pasa con la TCC, y a permanecer estable durante el mismo.

Cuando se comparó el ritmo de TP de ancianos institucionalizados en presencia de elevadas intensidades lumínicas diurnas y respetando la oscuridad durante la noche, el ritmo de TP presentaba una serie de cambios favorables a la funcionalidad circadiana respecto a aquellos ancianos cuya institución presentaba déficits de luz diurna y estaban sometidos a intensidades de luz puntuales y en ocasiones continua (estudio 3, Figura 34) durante la noche. La mejora de la funcionalidad circadiana se pudo demostrar con incrementos en la estabilidad y amplitud relativa y en la constante de Rayleigh, y disminuciones de la variabilidad del ritmo. Los resultados de mesor y amplitud, así como la acrofase (demostraron un ritmo con oscilaciones rítmicas significativas frente a los ancianos que ocupaban la residencia con déficits de luz, en los cuales el resultado fue la ausencia de ritmo (Tabla 13). Estos resultados se relacionaron con los parámetros de calidad de sueño. El incremento de la TP durante la noche es un indicador indirecto de la mejora de sueño nocturno (Lyketsos et al., 1999; Ortiz-Tudela et al., 2011). Los resultados de calidad de sueño obtenidos apuntaron en este sentido con resultados significativos en el insomnio nocturno y la hipersomnia diurna. Un sueño menos fragmentado y una vigilia más activa se relacionaron directamente con unos valores nocturnos elevados de TP y una mayor estabilidad.

En los estudios de aplicación de TLB pudimos demostrar que el efecto de la incidencia de luz de elevada intensidad puntual obtenía unos mejores resultados en el ritmo de TP en las semanas 2 y 3, tras la aplicación de la terapia. Los aumentos significativos de mesor, amplitud y estabilidad del ritmo, ya evidentes en la segunda semana se prolongaban hasta la tercera, así como la disminución de la variabilidad del ritmo. El ritmo basal más aplanado se volvía más marcado durante y después de la TLB (Tabla 17). La relación opuesta entre exposición a la luz y TP ha sido puesta de manifiesto en algunos artículos (Buijs et al., 2003; Cajochen et al., 2005; Ishibashi & Seale, 2010; Phipps-Nelson et al., 2009) y se explica por las propiedades de alerta de la luz a través del sistema simpático con constricción de los vasos sanguíneos y reducción de la TP, lo que a su vez se traduce en una reducción de los niveles de melatonina y el aumento de la lucidez mental, la frecuencia cardíaca y la temperatura corporal central.

Estudios recientes hablan de dos componentes de la TP (Martínez-Nicolas et al., 2014): uno exógeno, susceptible de verse afectado cuando se reduce el contraste entre el día y la noche, tanto en variables físicas como conductuales con capacidad de arrastre, y otro endógeno, más refractario a influencias exógenas y que está avanzado en fase respecto al ritmo de TCC por la vasodilatación de las partes periféricas que impulsaría la pérdida de la TCC. Los resultados obtenidos con aplicación de TLB o con exposición de mayores intensidades de luz diurna y un mayor contraste luz/oscuridad puede haber afectado al componente exógeno y explicaría la mejora en el ritmo de TP.

Actividad motora

La actividad es una variable importante a la hora de analizar el ritmo sueño-vigilia y la CD. La comparación de los datos de actividad, TP y luz ha permitido, durante el desarrollo de la tesis, hacer una valoración completa del estado funcional del sistema circadiano de los sujetos.

El estudio del ciclo actividad-reposo, diurno y nocturno, durante en el envejecimiento incluye una reducción en la amplitud demostrada, también en animales (Renfrew et al., 1987; Witting et al., 1990; Turek et al., 1995; Van Someren et al., 1996).

En los ancianos estudiados, institucionalizados en residencia o centro de día (estudios 2 y 4) las horas habituales de sueño o de baja actividad correspondían a los períodos entre las 21:00h (o las 21:30h) y las 7:00-8:00h. Datos que coincidían con el apagado de luces en las instituciones o con el momento de irse a dormir en sus hogares y confirmados a partir de las agendas de sueño utilizadas en todos los estudios. Estos resultados presentan diferencias con los sujetos jóvenes (Sarabia et al., 2008) que refieren horas habituales de sueño entre las 23:00h y las 7:00h. Es evidente que los horarios de los ancianos son horarios interpuestos por las rutinas establecidas, sin embargo, cabe suponer que incluso sin estas restricciones, el envejecimiento va acompañado de un marcado avance de fase del ritmo sueño-vigilia (Duffy et al., 1998, Campbell et al., 1995; Klerman et al., 2001). Avance que, entre otras causas, contribuye a la CD.

A partir del análisis del ritmo de actividad se ha podido demostrar que la aplicación de TLB o una buena exposición a la luz durante el día, es capaz de revertir el avance de fase en el ritmo de actividad y de TP (Tablas 10, 13 y 17). Estos resultados coinciden con los de Ancoli-Israel et al. (2002), que observaron que el aumento en la exposición a la luz brillante durante la mañana retrasó la acrofase del ritmo de actividad y contribuyó a establecer un ritmo circadiano en ambas variables, actividad y temperatura, más robusto.

De los resultados obtenidos en esta tesis en relación a la actividad, merece una atención especial los incrementos diurnos y la reducción de la fragmentación nocturna. Los cambios fueron evidentes ya en el estudio piloto (estudio 2) y se acabaron de confirmar en los estudios 3 y 4. Se puede observar las diferencias significativas día/noche en el registro de actividad tras aplicación de TLB en la Figura 26, así como una disminución de la actividad nocturna (Figura 24). Los resultados del estudio 4 confirmaron tales cambios (Figura 39). Se pudo observar esta disminución de la fragmentación nocturna cuando se compararon los ancianos de las residencias 1 y 2 del estudio 3 (Figura 33), con patrones opuestos entre el día y la noche. Es indudable, la importancia de disminuir la fragmentación de la actividad nocturna por sus repercusiones en la mejora del sueño (Lyketsos et al., 1999). Los estudios refieren también, que ante un desorden del ritmo sueño-vigilia en ancianos con demencia, la TLB es eficaz en reducir la agitación nocturna (Bliwise, 1993). La actividad diurna,

también muestra cambios significativos que ayudan a disminuir la fragmentación nocturna y diurna. Establecer las bases para una vigilia activa asegura el descanso nocturno (Quan et al., 2007). De los resultados obtenidos se ha podido demostrar como la disminución de la actividad nocturna iba acompañada de un aumento de la actividad diurna (Figuras 25 y 33), favoreciendo un mayor contraste día/noche, lo que ha contribuido a su vez a los resultados de los parámetros circadianos en relación a la estabilidad y la disminución de la variabilidad del ritmo de actividad (tablas 10, 13 y 17).

Mejora cognitiva, atención y memoria

En el estudio piloto (estudio 1), ya se pudo observar como tras la aplicación de TLB se obtenía una mejora en dos puntos en relación a los resultados del MMSE (Tabla 6). Centrarse en el estudio del MMSE era debido a que constituye, hasta ahora, la herramienta que contribuye al diagnóstico del DCL (Flicker et al., 1991). Estos resultados, estaban de acuerdo con resultados similares en ancianos con EA y con aplicaciones de TLB de duración mayor aunque de menor intensidad (Ito et al., 1999; Yamadera et al., 2000). Así, otro estudio como el realizado por Riemersma-Van Der Lek et al. (2008), evaluó el efecto de la combinación de aplicación de TLB y melatonina durante 15 meses. Se encontró que la luz reduce el déficit cognitivo un 5% sin desacelerar el progresivo empeoramiento cognitivo, también reducía los síntomas depresivos en un 19% y atenúa gradualmente las limitaciones funcionales en un 53%. Todas estas mejoras estaban relacionadas con un aumento de un 2% en la eficacia en el tiempo de la duración del sueño. No hay estudios similares con pacientes con DCL.

A partir de los resultados de este estudio nos interesó relacionar la mejora cognitiva con el ritmo sueño-vigilia, dado el efecto beneficioso de la aplicación de TLB, y también para aumentar la precisión de la evaluación cognitiva, más allá de una mejora del MMSE.

El estudio 4 amplió la evaluación cognitiva a parámetros de memoria, atención, aprendizaje, reconocimiento y deterioro funcional global. Ya se ha mencionado como en la vejez se manifiesta un enlentecimiento del procesamiento de la información (Salthouse, 1996), una disminución de la capacidad atencional (Rogers, 2002; Vega & Bueno, 1995) y un declive en algunos aspectos de la memoria (memoria de trabajo y memoria episódica), especialmente para hechos recientes (Fernández-Ballesteros et al., 1999; Montenegro et al., 1998), así como una cierta reducción en las funciones ejecutivas (Andrés & Van der Linden, 2000).

En el estudio 4, tras aplicación de TLB la mayor parte de los parámetros analizados mejoraron (Figura 38 y Tabla 16) con resultados significativos en todos ellos, exceptuando la atención sostenida y selectiva y el aprendizaje (resultados discutidos en 3.3.3. del estudio 4). Estos resultados permiten, como se ha mencionado, proporcionar un marco unitario en la comprensión de las causas de las alteraciones cognitivas relacionadas con el sueño en las personas mayores. Mejorar el ritmo sueño-vigilia a partir de la mejora de los parámetros de actividad y TP permite mejorar

indirectamente las alteraciones cognitivas en el desarrollo del DLC. Esto, está de acuerdo con estudios previos (Tranah et al., 2011) y se reafirma con aquellos estudios que demuestran que la CD afecta a la memoria y el procesamiento de información e impulsa el declive cognitivo en el envejecimiento (Oosterman et al., 2009; Ancoli-Israel et al., 1997; Anderiesen et al., 2014).

Un capítulo aparte y sin cerrar, merecen los resultados obtenidos en el análisis de la emocionalidad tras la aplicación de TLB (estudio 1). Si bien, los resultados no son lo suficientemente consistentes como para afirmar que la aplicación de la TLB supuso un cambio en la respuesta emocional, parece ser que apuntan en la dirección que, la exposición a intensidades de luz puntuales elevadas produce respuestas emocionales positivas y negativas más en concordancia con las obtenidas en sujetos jóvenes. La falta de resultados estandarizados para las poblaciones ancianas y los resultados contradictorios en la bibliografía previa, no ha permitido discutir ampliamente los resultados obtenidos y sacar conclusiones fehacientes (apartado 4).

Como conclusión final, todos los resultados presentados en esta tesis, permiten abrir expectativas interesantes en la exposición a luz natural o artificial y en la aplicación de la TLB, no solo el tratamiento de las alteraciones cognitivas asociadas al envejecimiento o al DCL, sino también en la prevención de las enfermedades neurodegenerativas. Atenuar la posible CD asociada al envejecimiento mediante una buena exposición a la luz incidente, natural y artificial, y asegurar al mismo tiempo un contraste luz/oscuridad adecuado, o bien aplicar TLB, permite no tan solo asegurar un ritmo sueño-vigilia adecuado, reducir la fragmentación del sueño y aumentar la calidad del mismo, sino que también redundando en una mejora de la cognición y particularmente de la memoria y atención.

5.2. Limitaciones y dificultades

El presente estudio tuvo una serie de limitaciones que deben ser tomadas en consideración.

Los estudios con humanos presentan siempre un cierto grado de dificultad y al tratarse de un estudio con ancianos afectados de demencia se experimentaron dificultades añadidas como una falta de comprensión, de comunicación, problemas en la recogida de muestras de orina, olvidar ponerse los sensores inmediatamente después de la ducha, etc., lo cual produjo un alargamiento del periodo de experimentación. También, fue necesario mediante mensajes verbales y señalización, la focalización y mantenimiento de la atención en las tareas, aún cuando las condiciones ambientales eran suficientemente óptimas: lugar tranquilo, con buena iluminación, asiento cómodo, etc. La reiteración para explicar el procedimiento del estudio fue necesario para mejorar la atención y concentración de los ancianos sobre las tareas.

Una limitación adicional de los estudios fue que número de sujetos participantes no fue muy elevado, lo cual estaba en parte relacionado con los trámites de gestión y

burocracia con los centros dónde se reclutaron los sujetos, y con la necesidad de un tiempo prolongado para poder iniciar el estudio y el registro de variables. En este sentido sería ideal contar con más sujetos experimentales y con más semanas de experimentación, pero esto, llevaría una dificultad adicional, porque al tratarse de sujetos mayores, alargar el tiempo de experimentación supondría una cansancio adicional, tanto para los sujetos como para los familiares y personal cuidador de las instituciones.

Además, la mayoría de los sujetos eran de sexo femenino, debido a que, en general, en las residencias hay más internos del sexo femenino y por tener un grupo más homogéneo. En estudios anteriores no se han observado diferencias significativas en cuanto al género de los sujetos para la respuesta a la luz brillante (Duffy, 1998; Klerman, 2001). Pero este hecho, también se explica por la mayor esperanza de vida que lleva a una mayor longevidad del sexo femenino.

Ha de considerarse que los distintos instrumentos pretenden evaluar procesos cognitivos que no son puramente representativos de un proceso cognitivo (es decir, un instrumento que evalúa atención también puede estar evaluando funciones ejecutivas y memoria) y que la puntuación recogida es demasiado genérica para representar un proceso (es decir, se está evaluando un componente o dimensión, por ejemplo en atención se obtiene la puntuación del componente de atención focalizada, mantenida, selectiva y dividida), aunque puede reflejar el procesamiento cognitivo general. No existe ninguna prueba neuropsicológica que únicamente evalúe una dimensión o componente de una función o proceso cognitivo. Esto afecta a un buen número de pruebas empleadas en la evaluación neuropsicológica de forma sistemática.

Existen también una serie de limitaciones al analizar la TP. La temperatura ambiental puede modificar el ritmo de la TP a temperaturas extremas. Las altas temperaturas, como las registradas al mediodía durante el verano (por encima de 30 ° C), pueden aumentar la TP durante el día por encima de sus valores normales, sin embargo, no se observan cambios en la noche. Parece que el sensor iButton no es práctico durante períodos con temperaturas ambientales extremadamente altas. Es cierto que es una consideración a tener en cuenta, pero que no afecta directamente a los resultados de los diferentes trabajos realizados en esta tesis doctoral. Por otra parte, la posición del cuerpo, el microclima en la cama, la actividad física, la ingesta de comida y las actividades laborales o de ocio también pueden influir en algunos aspectos de ritmo de la TP, son factores de enmascaramiento del ritmo. Estos factores se intentaron minimizar todo lo posible sin poder afirmar que no tuvieran ningún efecto. Debido a esto, se pidió a los cuidadores de los distintos centros de estudio que intentaran mantener una temperatura ambiental constante y sin cambios y, además, se aisló el sensor con una banda que llevaban en la muñeca para minimizar el contacto con el ambiente.

El tiempo de exposición fue de una hora y media a dos horas, en cada sesión, durante 5 días consecutivos. Aunque fue suficiente para ver cambios en las diferentes variables de estudio, se piensa que la aplicación de TLB durante más tiempo, permitirá hacer

unos cambios más prolongados en el ajuste y consolidación de los ritmos circadianos de los ancianos. De esta manera, lo ideal sería que la aplicación de TLB formara parte de la rutina diaria, sobre todo en aquellos ancianos institucionalizados en residencias o centros de día con baja exposición lumínica.

5.3. Perspectivas de futuro

1. Concienciar y sensibilizar a la comunidad científica, los profesionales de la salud del ámbito sociosanitario, directores/gestores/coordinadores de las instituciones y la sociedad en general, de la importancia de la Luz natural incidente y en condiciones carentes de ésta, de la aplicación de TLB.

2. Reorganización de las actividades de los centros sociosanitarios para considerar la TLB como terapia habitual complementaria no farmacológica, que mejore el bienestar, seguridad y calidad de vida. De manera que:

2.1. Los usuarios puedan exponerse a la luz natural incidente o terapia lumínica entre las 10 y las 12 am.

2.2. Los usuarios puedan descansar en condiciones de oscuridad adecuada y sin interrupciones durante la noche.

3. Establecer un seguimiento cronobiológico con los instrumentos mencionados en el presente trabajo y que se han demostrado útiles en el análisis circadiano en los distintos centros e instituciones que permita:

3.1. Hacer evaluaciones iniciales y detectar posibles problemas de CD de los usuarios que ingresan en el centro.

3.2. Instaurar la aplicación de TLB a los usuarios con serios problemas de CD.

Esto, además permitirá avanzar en la investigación del SC en la CD en la población anciana.

4. En vista a estos resultados prometedores se abren nuevas perspectivas para llevar a cabo estudios de seguimiento:

4.1. Se tendrá en cuenta un mayor número de pacientes y otros tipos de variables (medición de melatonina en orina, uso de melatonina en combinación con la TLB, alargar el tiempo de exposición a la luz matutina, acudir a más residencias de personas mayores, establecer una medidas contundentes de higiene y respeto del sueño, etc.) que ayuden a proporcionar más datos sobre el ajuste, sincronización y consolidación de los ritmo sueño-vigilia y temperatura periférica.

4.2. Superar las limitaciones y dificultades de las investigaciones previas, para:

- reclutar mayor número de sujetos

- considerar un grupo control independiente

- mayor control de las variables extrañas que puedan aparecer

5. Con los resultados de esta investigación se ha de permitir que en las instituciones carentes de luz suficiente o de baja intensidad, se han de tomar las medidas necesarias para suplir tales deficiencias, como por ejemplo cambiar el sistema de iluminación artificial o aplicar TLB como rutina. Además, llevar a cabo programas con medidas que

fomenten la cronopotenciación, como la exposición a luz brillante durante el día y a la oscuridad durante la noche, ejercicio físico regular y moderado, horario de regular de comidas, contactos sociales, control en el consumo de fármacos de los pacientes pluripatológicos con polifarmacia, consumo de melatonina y/o suplementación de alimentación con altos contenidos en triptófano, melatonina y serotonina, así como terapia de estimulación cognitiva para incrementar la reserva cognitiva, restaurando mediante entrenamientos las capacidades intelectuales, de forma que el deterioro puede ralentizarse y también retardar sus efectos sobre el funcionamiento en la vida diaria del paciente.

6. Estas medidas pueden conllevar una mejora en los hábitos, bienestar y calidad de vida de las personas mayores institucionalizadas, por ello, se ha de permitir la difusión de sus efectos beneficiosos hacia otras instituciones, sociedades, asociaciones, comisiones y grupos de trabajo, para conseguir que las medidas de cronopotenciación sean reconocidas e implantadas.

7. Sería interesante, además centrar la atención en aquellos ancianos no institucionalizados, que viven domicilios que en general están expuestos a bajas intensidades lumínicas y/o que por motivos de movilidad no pueden salir de sus hogares con la frecuencia que sería adecuada.

5.4. Conclusiones

Las conclusiones de la presente investigación en relación a los objetivos planteados, confirman las hipótesis alternativas. Por tanto, se puede concluir:

1. Una determinada estructuración y organización de los centros para ancianos institucionalizados puede proporcionar una mejor exposición a la luz en los sujetos, provocando que la estabilidad y amplitud del ritmo circadiano mejore y resulte más saludable, a la vez que supone una ayuda para atenuar las alteraciones fisiológicas del ritmo circadiano en el envejecimiento de los sujetos. Esta correcta estructuración y organización debe conseguir estabilidad entre los ciclos de luz-oscuridad y un elevado contraste entre la luz de día y noche. Esta mejor exposición a los ciclos de luz-oscuridad consigue ritmos de actividad más elevados durante el día, y de mayor reposo durante la noche, con una mejora del ritmo sueño-vigilia que va a redundar en un beneficio en la calidad de vida y bienestar, en definitiva sobre la salud de las personas mayores.

*Los sujetos ingresados en la Residencia 2 con respecto a la Residencia 1 presentan un mejor ajuste y consolidación de los ritmos temperatura y sueño-vigilia debido a su arquitectura y respeto de la luz durante el día y oscuridad durante la noche.

2. La aplicación de TLB entre 90 y 120 minutos durante 5 días a sujetos ancianos institucionalizados, produce un cambio significativo de los parámetros del ritmo sueño-vigilia: retraso de fase, aumento de la amplitud, mejora de la robustez, y una mejora de la estabilidad de los ritmos de TP y actividad motora. Ello conlleva una mejora de la calidad de sueño y una disminución en la fragmentación nocturna, lo cual repercute en la atenuación de la CD en el envejecimiento.

*Mejora significativa de las diferentes variables cognitivas, funcional, clínicas, de salud y ritmos biológicos circadianos tras la aplicación de TLB.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

A

Albert, M.S. (1996). Cognitive and neurobiologic markers of early Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93, 13547-13551.

Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... & Snyder, P. J. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment 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 & dementia*, 7(3), 270-279.

Alessi, C. A., Martin, J. L., Webber, A. P., Cynthia Kim, E., Harker, J. O., & Josephson, K. R. (2005). Randomized, controlled trial of a nonpharmacological intervention to improve abnormal sleep/wake patterns in nursing home residents. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(5), 803-810.

Amieva, H., Lafont, S., Rouch-Leroyer, I., Rainville, C., Dartigues, J.-F., Orgogozo, J.M., & Fabrigoule, C. (2004). Evidencing inhibitory deficits in Alzheimer's disease through interference effects and shifting disabilities in the Stroop test. *Archives of Clinical Neuropsychology : The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 19(6), 791-803.

Ancoli-Israel, S., Parker, L., Sinaee, R., Fell, R. L., & Kripke, D. F. (1989). Sleep fragmentation in patients from a nursing home. *Journal of Gerontology*, 44(1), M18-M21.

Ancoli-Israel, S., Klauber, M. R., Jones, D. W., Kripke, D. F., Martin, J., Mason, W., ... & Fell, R. (1997). Variations in circadian rhythms of activity, sleep, and light exposure related to dementia in nursing-home patients. *Sleep*, 20(1), 18-23.

Ancoli-Israel S., Martin J.K., Kripke D.F., Marler M., & Klauber M. (2002). Effect of light treatment on sleep and circadian rhythms in demented nursing home patients. *American Geriatrics Society* 50:282-289

Ancoli-Israel S., Gehrman P., Martin J.L., Shochat T., Marler M., Corey-Bloom J. & Levi L. (2003). Increased light exposure consolidates sleep and strengthens circadian rhythms in severe Alzheimer's disease patients. *Behavioral Sleep Medicine*, 1(1), 22-36.

Anderiesen, H., Scherder, E. J., Goossens, R. H., & Sonneveld, M. H. (2014). A systematic review—physical activity in dementia: the influence of the nursing home environment. *Applied ergonomics*, 45(6), 1678-1686.

Andrés, P., & Van der Linden, M. (2000). Age-related differences in supervisory attentional system functions. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 55(6), 373-380.

Anthony, J. C., LeResche, L., Niaz, U., Von Korff, M. R., & Folstein, M. F. (1982). Limits of the 'Mini-Mental State' as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychological medicine*, 12(2), 397-408.

Aries, M. B. C. (2005). *Human lighting demands: healthy lighting in an office environment* (pp. 0212-0212). Technische Universiteit Eindhoven, Faculteit Bouwkunde.

Armengol, C.G. & Cavanaugh, A. (2003). Diferencias en la ejecución de niños con síndrome eestrés post – traumático, trastorno por déficit de atención con hiperactividad y grupo control en tests de atención e inhibición. *Revista Española de Neuropsicología*, 5 (1), 65 – 79.

Arnáiz, E. & Almkvist, O. (2003). Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum*, 179, 34-41.

Aronow, W. S., & Ahn, C. (1994). Postprandial hypotension in 499 elderly persons in a long-term health care facility. *Journal of the American Geriatrics Society*, 42(9), 930-932.

Aschoff, J., Fatranská, M., Giedke, H., Doerr, P., Stamm, D., & Wisser, H. (1971). Human circadian rhythms in continuous darkness: entrainment by social cues. *Science*, 171, 213-5.

Atkinson, G., Edwards, B., Reilly, T., & Waterhouse, J. (2007). Exercise as a synchronizer of human circadian rhythms: an update and discussion of the methodological problems. *European Journal of Applied Physiology*, 99, 331-341.

B

Bäckman, L. & Small, B.J. (1998). Influences of cognitive support on episodic remembering: tracing the process of loss from normal aging to Alzheimer's disease. *Psychology and Aging*, 13, 267-276.

Bäckman, L., Small, B.J., & Fratiglioni, L. (2001). Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain*, 124, 96-102.

Badia, P., Myers, B., Boecker, M., Culpepper, J., & Harsh, J. R. (1991). Bright light effects on body temperature, alertness, EEG and behavior. *Physiology & behavior*, 50(3), 583-588.

Badia, X., Roset, M., Montserrat, S. et al. (1999). La versión española del EuroQol: descripción y aplicaciones. *Medicina Clínica (Barcelona)*, 112(Suppl 1):79-85.

Bakker, R., Iofel, Y., & Lachs, M. S. (2004). Lighting levels in the dwellings of homebound older adults. *Journal of Housing for the Elderly*, 18(2), 17-27.

Ballard, C.G., Perry, R.H., McKeith, I.G. & Perry, E.K. (2005). Neuroleptics are associated with more severe tangle pathology in dementia with Lewy bodies. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20, 872-875.

Balsalobre, A., Damiola, F., & Schibler, U. (1998). A serum shock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells. *Cell*, 93, 929-37.

Barcia, S. D. (2001). Conceptos de demencia y de enfermedad de Alzheimer. En: MARTINEZ L., Jose Manuel y KHACHATURIAN Zaven S. XXI: Ciencia y Sociedad. Barcelona: Masson, 59-76.

Barnett, J. H., Hachinski, V., & Blackwell, A. D. (2013). Cognitive health begins at conception: addressing dementia as a lifelong and preventable condition. *BMC medicine*, 11(1), 246.

Basket, J. J., Cockrem, J. F., & Antunovich, T. A. (1998). Sulphatoxymelatonin excretion in older people: relationship to plasma melatonin and renal function. *Journal of pineal research*, 24(1), 58-61.

Beauchemin, K. M., & Hays, P. (1996). Sunny hospital rooms expedite recovery from severe and refractory depressions. *Journal of affective disorders*, 40(1), 49-51.

Benarroch, E. E. (2008). Suprachiasmatic nucleus and melatonin Reciprocal interactions and clinical correlations. *Neurology*, 71(8), 594-598.

Benedetti, F., Colombo, C., Barbini, B., Campori, E., & Smeraldi, E. (2001). Morning sunlight reduces length of hospitalization in bipolar depression. *Journal of affective disorders*, 62(3), 221-223.

Berson, D.M., Dunn, F.A., & Motoharu, T. (2002). Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*, 295:1070-3.

- Binkley, S., Muller, G., & Hernandez, T. (1981). Circadian rhythm in pineal N-acetyltransferase activity: phase shifting by light pulses (I). *Journal of neurochemistry*, 37(3), 798-800.
- Bishop, N.A., Lu, T., & Yankner, B.A. (2010). Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature*, 464, 529-535.
- Blackwell, T., Yaffe, K., Ancoli-Israel, S., Schneider, J. L., Cauley, J. A., Hillier, T. A., ... & Stone, K. L. (2006). Poor sleep is associated with impaired cognitive function in older women: the study of osteoporotic fractures. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 61(4), 405-410.
- Bidzan, L., Pačhalska, M., & Bidzan, M. (2007). Predictors of clinical outcome in MCI. *Medical Science Monitor*, 13(9), CR398-CR405.
- Blanchard-Field, F. (2005). Introduction to the special section on emotion-cognition interactions and the aging mind. *Psychology and Aging*, 20, 539-541.
- Blesa, R., Pujol, M., Aguilar, M., Santacruz, P., Bertran-Serra, I., Hernández, G., ... & NORMACODEM Group. (2001). Clinical validity of the 'mini-mental state' for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia*, 39(11), 1150-1157.
- Blessing, W., Mohammed, M., & Ootsuka, Y. (2012). Heating and eating: brown adipose tissue thermogenesis precedes food ingestion as part of the ultradian basic rest-activity cycle in rats. *Physiology & behavior*, 105(4), 966-974.
- Bliwise D.L. (1993). Sleep in normal aging and dementia. *Sleep*, 16(1),40-81.
- Bliwise, D. L., Foley, D. J., Vitiello, M. V., Ansari, F. P., Ancoli-Israel, S., & Walsh, J. K. (2009). Nocturia and disturbed sleep in the elderly. *Sleep medicine*, 10(5), 540-548.
- Boake, C. (2000). Edouard Claparède and the Auditory Verbal Learning Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22, 286-292.
- Bobes, J., González, M.P., Ayuso, J.L., Gibert, J., Sáiz, J., Vallejo, J., & Rico, F. (1998). Oviedo Sleep Questionnaire (OSQ): A new semistructured interview for sleep disorders. *European Neuropsychopharmacology*, 8, S162.
- 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.
- Boeve, B., McCormick, J., Smith, G., Ferman, T., Rummans, T., Carpenter, R., Ivnik, E., Kokmen, E., Tangalos, S., Knopman, E.C. & Petersen, R. (2003). Mild cognitive impairment in the oldest old. *Neurology*, 60, 477-480.
- Bonmatí, M.A., & Argüelles, R. (2015). La luz en el sistema circadiano. *Revista Eubacteria*, 33, 9-15.
- Bondi, M.W., Monsch, A.U., Butters, N., Salmon, D.P., & Paulsen, J.S. (1993). Utility of a modified version of the Wisconsin Card Sorting Test in the detection of dementia of the Alzheimer type. *The Clinical Neuropsychologist*, 7, 161-170.
- Bondi, M.W., Salmon, D.P., & Kaszniak, A.W. (1996). The neuropsychology of dementia. En: I. Grant y K.M. Adams (Eds.). *Neuropsychological Assessment of Neuropsychiatric Disorders* (pp. 164-199). 2nd ed. New York: Oxford University Press.
- Bondi, M., Serody, A., Chan, A., Ebersson-Shumate, S., Delis, D., Hansen, L., & Salmon, D. (2002). Cognitive and Neuropathologic Correlates of Stroop Color – Word Test Performance in Alzheimer's Disease. *Neuropsychology*, 16(3), 335 – 343. Doi: 10.1037/0894-4105.16.3.335

Bowen, J., Teri, L., Kukull, W., McCormick, W., McCurry, S.M., & Larson, E.B. (1997). Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *The Lancet*, *349*, 763-765.

Brouwer, A., Nguyen, H. T., Snoek, F. J., Raalte, D. H., Beekman, A. T. F., Moll, A. C., & Bremmer, M. A. (2017). Light therapy: is it safe for the eyes?. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *136*(6), 534-548.

Brown, S. A., & Azzi, A. (2013). Peripheral circadian oscillators in mammals. In *Circadian clocks* (pp. 45-66). Springer, Berlin, Heidelberg.

Brum, M. C. B., Dantas Filho, F. F., Schnorr, C. C., Bottega, G. B., & Rodrigues, T. C. (2015). Shift work and its association with metabolic disorders. *Diabetology & metabolic syndrome*, *7*(1), 45.

Brusco, L.I., Marquez, M. & Cardinali, D.P. (1998). Monozygotic twins with Alzheimer's disease treated with melatonin: case report. *Journal of Pineal Research*, *25*, 260–263.

Bozoki, A., Giordani, B., Heidebrink, J. L., Berent, S., & Foster, N. L. (2001). Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Archives of neurology*, *58*(3), 411-416.

Buijs, R. M., la Fleur, S. E., Wortel, J., van Heyningen, C., Zuiddam, L., Mettenleiter, T. C., ... & Nijijima, A. (2003). The suprachiasmatic nucleus balances sympathetic and parasympathetic output to peripheral organs through separate preautonomic neurons. *Journal of comparative neurology*, *464*(1), 36-48.

Bullough, J., Rea, M. S., & Stevens, R. G. (1996). Light and magnetic fields in a neonatal intensive care unit. *Bioelectromagnetics: Journal of the Bioelectromagnetics Society, The Society for Physical Regulation in Biology and Medicine, The European Bioelectromagnetics Association*, *17*(5), 396-405.

Burns, A., Allen, H., Tomenson, B., Duignan, D., & Byrne, J. (2009). Bright light therapy for agitation in dementia: a randomized controlled trial. *International Psychogeriatrics*, *21*(4), 711-721.

C

Cajochen, C., Munch, M., Kobiacka, S., Krauchi, K., Steiner, R., Oelhafen, P., ... & Wirz-Justice, A. (2005). High sensitivity of human melatonin, alertness, thermoregulation, and heart rate to short wavelength light. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, *90*(3), 1311-1316.

Campbell, S. S., Kripke, D. F., Gillin, J. C., & Hrubovcak, J. C. (1988). Exposure to light in healthy elderly subjects and Alzheimer's patients. *Physiology & behavior*, *42*(2), 141-144.

Campbell, S. S., Dijk, D. J., Boulos, Z., Eastman, C. I., Lewy, A. J., & Terman, M. (1995a). Light treatment for sleep disorders: consensus report III. Alerting and activating effects. *Journal of biological rhythms*, *10*(2), 129-132.

Campbell, S. S., Dijk, D. J., Boulos, Z., Eastman, C. I., Lewy, A. J., & Terman, M. (1995b). Light treatment for sleep disorders: consensus report IV Sleep Phase and Duration. *Journal of biological rhythms*, *10*(2), 135-147.

Campbell, S. S., Terman, M., Lewy, A. J., Dijk, D. J., Eastman, C. I., & Boulos, Z. (1995c). Light treatment for sleep disorders: consensus report V. Age-related disturbances. *Journal of biological rhythms*, *10*(2), 151-154.

Campos, M., Marín-Morales, R., Madrid, J. A., Rol, M. A., Sosa, J., & Sosa, M. (2010). Circadianware. *Spain Patent*, *8*, 183.

- Canellas, F., Mestre, L., Belber, M., Frontera, G., Rey, M. A., & Rial, R. (2015). Increased daylight availability reduces length of hospitalisation in depressive patients. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 266(3), 277-280.
- Cardinali, D.P., & Sánchez-Barceló, E.J. (1994). Homeostasis reactiva y predictiva; La glándula pineal. En: Cardinali DP, Jordá-Catalá JJ, Sánchez-Barceló EJ. Introducción a la cronobiología: fisiología de los ritmos fisiológicos. Santander: Servicio de Publicaciones Universidad de Cantabria, Caja Cantabria; p. 41-54.
- Cardinali, D.P., Brusco, L.I., Liberczuk, C. et al. (2002). REVIEW. The use of melatonin in Alzheimer's disease. *Neuroendocrinology Letter*, 23, 20–23.
- Cardinali, D.P., Furio, A.M., & Brusco, L.I. (2010). Clinical aspects of melatonin intervention in Alzheimer's disease progression. *Current Neuropharmacology*, 3(8), 218–227.
- Cagnacci A., Elliot, J.A., & Yen, S.S. (1992). Melatonin: a major regulator of the circadian rhythm of core temperature. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 75(2), 447-452.
- Campbell S.S., & Dawson D. (1991). Timed exposure to bright light improves sleep and alertness during simulated night shifts. *Sleep*, 14(6), 511-516.
- Campbell, S. S., Kripke, D. F., Gillin, J. C., & Hrubovcak, J. C. (1988). Exposure to light in healthy elderly subjects and Alzheimer's patients. *Physiology & behavior*, 42(2), 141-144.
- Campos, M., Marín-Morales, R., Madrid, J.A., Rol de Lama, M.A., Sosa, J., Sosa, M., Sarabia, J.A., Ortiz-Tudela, E., Martínez-Nicolás, A., Mondéjar Abenza, T., & Baño Otálora, B. Circadianware. Spain Patent 08/2010/ 183. 8 March 2010.
- Cardinali, D.P., Furio, A.M., & Brusco, L.I. (2010). Clinical aspects of melatonin intervention in Alzheimer's disease progression. *Current Neuropharmacology*, 8(3), 218-227.
- Carstensen, L.L., & Mikels, J.A. (2005). At the intersection of emotion and cognition: Aging and the positivity effect. *Current Directions in Psychological Science*, 14, 117-121.
- Carlesimo, G.A., Fadda, L., Bonci, A., & Caltagirone, C. (1993). Differential rates of forgetting from long-term memory in Alzheimer's and multi-infarct dementia. *International Journal of Neuroscience*, 73 (1-2), 1-11.
- 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. *American Journal Geriatry and Psychiatry*, 15, 92–100.
- 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.
- Cassone, V. M., Warren, W. S., Brooks, D. S., & Lu, J. (1993). *Melatonin, the pineal gland, and circadian rhythms*. TEXAS A AND M UNIV COLLEGE STATION DEPT OF BIOLOGY.
- Castellar, J. V., Sánchez, M. B., Uclés, I. R., Santaella, M. D. C. F., Alvarez, M. P. C., Fernández, S. R., ... & Pastor, M. C. (2001). El sistema internacional de imágenes afectivas (IAPS): Adaptación española. Segunda parte. *Revista de psicología general y aplicada: Revista de la Federación Española de Asociaciones de Psicología*, 54(4), 635-657.
- Charles III, F. R., Jennings, J. R., Hoch, C. C., Monk, T. H., Berman, S. R., Hall, F. T., ... & Kupfer, D. J. (1991). Daytime sleepiness in the healthy "old old": a comparison with young adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 39(10), 957-962.

- Celaya, S. M. (2015). *Efecto de la ingesta de cereales enriquecidos con triptófano sobre el sueño, melatonina, serotonina, cortisol y estado antioxidante en personas mayores* (Doctoral dissertation, Universidad de Extremadura).
- Cerhan, J.H., Ivnik, R.J., Smith, G.E., Machulda, M.M., Boeve, B.F., Knopman, D.S., Petersen, R.C. & Tangalos, E.G. (2007). Alzheimer's disease patients' cognitive status and course years prior to symptom recognition. *Neuropsychology, development and cognition. Section B, Aging, neuropsychology and cognition*, 14, 227-235.
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S.H., Cauley, J.A., DeKosky, S.T., & Ganguli, M. (2000). Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology*, 55, 1847-1853.
- Cohen, R.A. (1993). *The neuropsychology of attention*. . New York: Plenum Press.
- Charman, W. N., & Chateau, N. (2003). The prospects for super-acuity: limits to visual performance after correction of monochromatic ocular aberration. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 23(6), 479-493.
- Cherry, B.J., Buckwalter, J.G. & Henderson, V. (2002). Better preservation of memory span relative to supraspan immediate recall in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 40, 846–852.
- Claustrat, F., Fournier, I., Geelen, G., Brun, J., Corman, B. & Claustrat, B. (2005). Aging and circadian clock gene expression in peripheral tissues in rats. *Pathologie Biologie*, 53, 257–60.
- Claustrat, B., Brun, J. & Chazot, G. (2005). The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Medicine Reviews*, 9, 11–24.
- Crawford, J.R. (1998). Introduction to assessment of attention and executive functioning. *Neuropsychologic Rehabilitation*, 8, 209-211.
- Christensen, H., Kopelman, M.D., Stanhope, N., Lorentz, L. & Owen, P. (1998). Rates of forgetting in Alzheimer dementia. *Neuropsychologia*, 36, 547-557.
- Cochrane, A., Robertson, I. H., & Coogan, A. N. (2012). Association between circadian rhythms, sleep and cognitive impairment in healthy older adults: an actigraphic study. *Journal of neural transmission*, 119(10), 1233-1239.
- Cohen-Mansfield, J., Garfinkel, D., Lipson, S. (2000). Melatonin for treatment of sundowning in elderly persons with dementia – a preliminary study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 31, 65–76.
- Colleen A, McClung, PhD. (2007). *Circadian Genes, Rhythms and the Biology of Mood Disorders*. *Pharmacology & Therapeutics*, 114(8), 222-232.
- Cooper, C., Sommerlad, A., Lyketsos, C. G., & Livingston, G. (2015). Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 172(4), 323-334.
- Corey-Bloom, J., Thal, L.J., Galasko, D., Folstein, M., Drachman, D., Raskind, M. & Lanska, M.D. (1995). Diagnosis and evaluation of dementia. *Neurology*, 45, 211-218.
- Creavin, S. T., Wisniewski, S., Noel-Storr, A. H., Trevelyan, C. M., Hampton, T., Rayment, D., ... & Patel, A. S. (2016). Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev*, 1.
- Crook, T., Bartus, R.T., Ferris, S.H., Whitehouse, P., Cohen, G.D. & Gershon, S. (1986). Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change — report of a

National Institute of Mental Health work group. *Developmental Neuropsychology*, 2(4), 261–76. doi: 10.1080/87565648609540348.

Crum, R. M., Anthony, J. C., Bassett, S. S., & Folstein, M. F. (1993). Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *Jama*, 269(18), 2386-2391.

Cummings, J.L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D.A. & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44, 2308-2314.

Cuninkova, L. & Brown, S.A. (2008). Peripheral circadian oscillators: interesting mechanisms and powerful tools. *Annals of New York Academy of Sciences*, 1129, 358–370.

Custodio, N., Becerra-Becerra, Y., Alva-Díaz, C., Montesinos, R., Lira, D., Herrera-Pérez, E., ... & Castro-Suárez, S. (2017). Validación y precisión de la escala de deterioro global (GDS) para establecer severidad de demencia en una población de Lima. *Ces Medicina*, 31(1), 14-26.

Czeisler, C. A., Allan, J. S., Strogatz, S. H., Ronda, J. M., Sanchez, R., Rios, C. D., ... & Kronauer, R. E. (1986). Bright light resets the human circadian pacemaker independent of the timing of the sleep-wake cycle. *Science*, 233(4764), 667-671.

Czeisler, C. A., Kronauer, R. E., Allan, J. S., Duffy, J. F., Jewett, M. E., Brown, E. N., & Ronda, J. M. (1989). Bright Light Induction of Strong (Type 0). *Science*, 2, 4.

Czeisler, C.A., Duffy, J.F., Shanahan, T.L., Brown, E.N., Mitchell, J.F., Rimmer, D.W., Ronda, J.M., Silva, E.J., Allan, J.S., Emens, J.S., Dijk, D.J., & Kronauer, R.E. (1999). Stability, Precision, and Near-24-Hour Period of the Human Circadian Pacemaker. *Science*, 284, 2177-2181.

D

Daly, E., Zaitchik, D., Copeland, M., Schmahmann, J., Gunther, J. & Albert, M. (2000). Predicting conversion to Alzheimer Disease using standardized clinical information. *Archives of Neurology*, 57, 675-680.

Davidson, R.J. & Fox, N.A. (1982). Asymmetrical brain activity discriminates between positive versus negative affective stimuli in human infants. *Science*, 218, 1235-1237.

del Ser Quijano, T., de Yébenes, M. J. G., Sánchez, F. S., Payo, B. F., Laso, Á. R., Martínez, M. P. B., & Puime, Á. O. (2004). Evaluación cognitiva del anciano. Datos normativos de una muestra poblacional española de más de 70 años. *Medicina clínica*, 122(19), 727-740.

Delis, D.C. & Kramer J.H. (2000). Advances in the neuropsychological assessment of memory disorders. In F. Boller y J. Grafman (Eds.), *Handbook of Neuropsychology* (2nd ed., Vol. 2, pp. 25-47). Amsterdam: Elsevier Science Publishers.

Delis, D.C., Kaplan, E., Kramer, J.H. & Ober, B.A. (2000). *California Verbal Learning Test. Second Edition (CVLT-II)*. San Antonio: The Psychological Corporation.

Devasagayam, T.P.A., Tilak, J.C., Boloor, K.K., Sane, K.S., et al. (2004). Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *Journal of the Association of Physicians of India*, 52, 794-804.

Díaz, J., Orgaz, T & Roviralta, J.E. (2010). Guía del Curso de Metodología de Investigación en Ciencias de la Salud. Edita Instituto Nacional de Gestión Sanitaria. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. http://www.ingesa.msssi.gob.es/estadEstudios/documPublica/internet/pdf/Guia_Metodologica_Inv_CC_SS.pdf

Dibner, C., Schibler, U., & Albrecht, U. (2010). The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annual review of physiology*, 72, 517-549.

Díez-Noguera, A. (2006). Representación gráfica y análisis de datos en Cronobiología. In Madrid, J.A. y Rol de Lama, M.A. (eds.). *Cronobiología básica y clínica*. Madrid: Editec@red SL, 102-107.

Dijk, D. J., Duffy, J. F., Riel, E., Shanahan, T. L., & Czeisler, C. A. (1999). Ageing and the circadian and homeostatic regulation of human sleep during forced desynchrony of rest, melatonin and temperature rhythms. *The Journal of physiology*, 516(2), 611-627.

Donchin, E. (1984). *Attention asid performasice*. New York, Appleton-Century-Crofts.

Dowling, G. A., Hubbard, E. M., Mastick, J., Luxenberg, J. S., Burr, R. L., & Van Someren, E. J. (2005). Effect of morning bright light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with severe Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 17(2), 221-236.

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, 961-975.

Dowling, G. A., Burr, R. L., Van Someren, E. J., Hubbard, E. M., Luxenberg, J. S., Mastick, J., & Cooper, B. A. (2008). Melatonin and Bright-Light Treatment for Rest-Activity Disruption in Institutionalized Patients with Alzheimer's Disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(2), 239-246.

Du, C., Hu, R., Csernansky, C. A., Hsu, C. Y., & Choi, D. W. (1996). Very delayed infarction after mild focal cerebral ischemia: a role for apoptosis?. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 16(2), 195-201.

Dubois, B., et al. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revisin the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology*, 6, 734-736.

Duffy J.F., Dijk D., Klerman E.B., Czeisler C.A. (1998). Later endogenous circadian temperature nadire relative to an earlier wake time in older people. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 275(5), R1478-R1487.

Duffy, J.F., Czeizter, J.M., Rimmer, D.W. et al (2002). Peak of circadian melatonin rhythm occurs later within the sleep of older subjects. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, 282, E297-E303.

Duffy, J.F. & Czeisler, C.A. (2002). Age-related change in the relationship between circadian period, circadian phase, and diurnal preference in humans. *Neuroscience Letter*, 318, 117-20.

Duffy, J. F., & Wright, K. P. (2005). Entrainment of the human circadian system by light. *Journal of biological rhythms*, 20(4), 326-338.

Dumont M, Beaulieu C. (2007). Light exposure in the natural environment: Relevance to mood and sleep disorders. *Sleep Medicine*, 8, 557-565.

E

Eagles, J.M. (2004). Light therapy and the Management of winter depresión. *Advances in Psychiatric Treatment*, 10 (233-240).

Edgard, D.M., & Dement, W.C. (1991). Regularly scheduled voluntary exercise synchronizes the mouse circadian clock. *The American Journal of Physiology*, 261, 928-933.

Eisdorfer, C., & Cohen, D. (1992). An empirical evaluation of the Global Deterioration Scale for staging Alzheimer's disease. *The American journal of psychiatry*, 149(2), 190.

- Elias, M.F., Beiser, A., Wolf, P.A., Au, R., White, R.F., & D'Agostino, R.B. (2000). The preclinical phase of Alzheimer Disease. A 22-year prospective study of the Framingham cohort. *Archives of Neurology*, *57*, 808-813.
- Erren, T.C., Reiter, R.J., & Piekarski, C. (2003). Light, timing of biological rhythms, and chronodisruption in man. *Naturwissenschaften*, *90*, 485–494.
- Erren, T. C., & Reiter, R. J. (2009). Defining chronodisruption. *Journal of pineal research*, *46*(3), 245-247.
- Erren, T. C. (2013). Shift work and cancer research: can chronotype predict susceptibility in night-shift and rotating-shift workers?. *Occup Environ Med*, *70*(4), 283-284.
- Estivill, E. Cilveti, R., & Bañeres, E. (1992). Hábitos de sueño en el centro Geriátrico Municipal de Barcelona. *Revista Española de Geriátria y Gerontología*, *27*, 147-153.
- Ewers, M., Walsh, C., Trojanowski, J. Q., Shaw, L. M., Petersen, R. C., Jack, C. R., ... & Vellas, B. (2012). Prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia based upon biomarkers and neuropsychological test performance. *Neurobiology of aging*, *33*(7), 1203- 1214.
- Fetveit, A., Skjerve, A., & Bjorvatn, B. (2003). Bright light treatment improves sleep in institutionalised elderly—an open trial. *International journal of geriatric psychiatry*, *18*(6), 520-526.
- Fetveit, A., & Bjorvatn, B. (2004). The effects of bright-light therapy on actigraphical measured sleep last for several weeks post-treatment. A study in a nursing home population. *Journal of sleep research*, *13*(2), 153-158.
- Fernández-Ballesteros, R., Moya, R., Íñiguez, J., y Zamarrón, M.D. (1999). Qué es la psicología de la vejez. Madrid: Biblioteca Nueva.
- Fernandez-Duque, D. & Black, S. E. (2008). Selective attention in early Dementia of Alzheimer Type. *Brain and Cognition*, *66*(3), 221–31.
- Figueiro, M. G., Rea, M. S., & Eggleston, G. (2003). Light therapy and Alzheimer's disease. *Sleep Rev*, *4*(1), 24.
- Figueiro, M.G. & Rea, M.S. (2005). LEDs: Improving the sleep quality of older adults. In Proceedings of the CIE Midterm Meeting and International Lighting Congress, Leon, Spain.
- Fisher, A. A., Davis, M. W., Srikusalanukul, W., & Budge, M. M. (2005). Postprandial Hypotension Predicts All-Cause Mortality in Older, Low-Level Care Residents. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*(8), 1313-1320.
- Flicker, C., Ferris, S. H., & Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly predictors of dementia. *Neurology*, *41*(7), 1006-1006.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., & Mchugh P.R. (1975). Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*, 189-198.
- Fóntan-Scheitler, L., & Lorenzo-Otero, J. (2004). Perfil de alteración en el Mini-Mental State Examination en pacientes con deterioro cognitivo leve. *Revista de neurología*, *39*(4), 316-321.
- Franssen, E. H., Reisberg, B., Kluger, A., Sinaiko, E., & Boja, C. (1991). Cognition-independent neurologic symptoms in normal aging and probable Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, *48*(2), 148-154.
- Fregoso, M. & Gutiérrez, M. (2008). Psicología Básica: Atención. Madrid: Paidós

Gabryelewicz, T., Styczynska, M., Luczywek, E., Barczak, A., Pfeffer, A., Androsiuk, W., Chodakowska-Zebrowska, M., Wasiak, B., Peplonska, B. & Barcikowska, M. (2007). The rate of conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 22, 563–567.

Gabryelewicz, T., Styczynska, M., Luczywek, E., Barczak, A., Pfeffer, A., Androsiuk, W., Chodakowska-Zebrowska, M., Wasiak, B., Peplonska B., & Barcikow, M. (2009). Association of Mild Cognitive Impairment (MCI) and depression. *Neuropsychiatry*, 23(3), 144-150.

Garaulet, M., Lee, Y. C., Shen, J., Parnell, L. D., Arnett, D. K., Tsai, M. Y., ... & Ordovas, J. M. (2009). CLOCK genetic variation and metabolic syndrome risk: modulation by monounsaturated fatty acids–. *The American journal of clinical nutrition*, 90(6), 1466-1475.

Garaulet, M., Ordovas, J. M., & Madrid, J. A. (2010). The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *International journal of Obesity*, 34(12), 1667.

García, J., González, G., Portilla, M.P., Saíz Martínez, P.A., Bascarán Fernández, M.T., Iglesias Álvarez, C. & Fernández Domínguez, J.M. (2000). Propiedades psicométricas del cuestionario Oviedo de sueño. *Psicothema*, 12(1), 107-12.

García-Ogueta, M.I. (2001). Mecanismos atencionales y síndromes neuropsicológicos. *Revista de Neurología*, 32(5), 463-467.

Gammarck, J.K. (2008). Light therapy for insomnia in older adults. *Clinic in Geriatric Medicine*, 24(1), 139-149.

García-Corpas, J.P., Amariles, P. & Faus, M.J. (2008). Terapia lumínica: efectividad en el tratamiento del insomnio en pacientes de edad avanzada. *Atención Primaria*, 40(2), 101-103.

Geda, Y.E. (2012). Mild cognitive impairment in older adults. *Current psychiatry reports*, 14(4), 320-327.

Gehrman, P., & Ancoli-Israel, S. (2016). Insomnia in the Elderly. Diagnosis and Treatment, In: Sateia, M. J., & Buysse, D. (Eds.). *Insomnia: Diagnosis and Treatment*. CRC Press.

Glass, J., Lanctot, K.L., Herrmann, N., Sproule, B.A. & Busto, U.E. (2005). Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *British Medical Journal*, 331(7526), 1169.

Gloor, P. (1990). Experiential phenomena of temporal lobe epilepsy: facts and hypothesis. *Brain*, 113, 1673-1694.

Golden, J.C. (1994). Stroop. Test de colores y palabras. Manual. Madrid: TEA.

Golden, C.J. (1978). Stroop Color and Word Test. A manual for clinical and experimental uses. Wood Dale, Illinois: Stoelting Co.

Gomez-Abellan, P., Hernandez-Morante, J. J., Lujan, J. A., Madrid, J. A., & Garaulet, M. (2008). Clock genes are implicated in the human metabolic syndrome. *International journal of obesity*, 32(1), 121.

Gomez-Isla, T., Price, J.L., MacKeel, D.W., Morris, J.C., et al. (1996). Profound loss of layer II entorhinal cortex neuron distinguishes very mild Alzheimer's disease from nondemented aging. *The Journal of Neuroscience*, 6, 491-500.

Gooley, J. J. (2008). Treatment of circadian rhythm sleep disorders with light. *Annals Academy of Medicine Singapore*, 37(8), 669-676.

Gooley, J. J., Rajaratnam, S. M., Brainard, G. C., Kronauer, R. E., Czeisler, C. A., & Lockley, S. W. (2010). Spectral responses of the human circadian system depend on the irradiance and duration of exposure to light. *Science translational medicine*, 2(31), 31ra33-31ra33.

Graf, A., Wallner, C., Schubert, V., Willeit, M., Wolfgang, Wlk; Fischer, P., Siegfried, K., & Neumeister, A. (2001). The Effects of Light Therapy on Mini-Mental State Examination Scores in Demented Patients. *Biological Psychiatry*, 50, 725-727.

Green, J.D., y Hodges, J.R. (1996). The fractionation of remote memory. Evidence from a longitudinal study of dementia of Alzheimer type. *Neuropsychologia*, 34, 537-551.

Greenaway, M.C., Lacritz, L.H., Binegar, D., Weiner, M.F., Lipton, A. & Munro Cullum, C. (2006). Patterns of verbal memory performance in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and normal aging. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 19, 79-84.

Grober, E., Lipton, R.B., Hall, C., & Crystal, H. (2000). Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology*, 54, 827-832.

Grühn, D., & Scheibe, S. (2008). Age-related differences in valence and arousal ratings of pictures from the International Affective Picture System (IAPS): Do ratings become more extreme with age?. *Behavior Research Methods*, 40(2), 512-521.

Guerrero, J.M., Carrillo-Vico, A., & Lardone, P.J.(2007). La melatonina. *Investigación y ciencia*, 373, 30-8.

Guerrero, J. M. M., Rodríguez, M. C., & Romero, J. A. G. (2014). Satisfacción subjetiva del sueño, insomnio y empleo de ayuda para dormir en la población anciana. *NURE investigación: Revista Científica de enfermería*, 11(73), 2.

Gruart, A., Escobar, D. & Roblero, R.A. (2002). Los relojes que gobiernan la vida. Fondo de Cultura Económica.

Grundman, M., Petersen, R. C., Ferris, S. H., Thomas, R. G., Aisen, P. S., Bennett, D. A., ... & Kaye, J. (2004). Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Archives of neurology*, 61(1), 59-66.

Güler, A.D., Ecker, J.L., Lall, G.S., et al. (2008). Melanopsin cells are the principal conduits for rod-cone input to non-image-forming vision. *Nature Letter*, 453, 102-106.

H

Haffen E. (2009). Measuring circadian rhythms. *Encephale*, 35,63–S67.

Haffmans, P.M., Sival, R.C., Lucius, S.A., Cats, Q. & Van Gelder, L. (2001). Bright light therapy and melatonin in motor restless behaviour in dementia: A placebo-controlled study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 16, 106-110.

Haimov, I., Laudon, M., Zisapel, N., Souroujon, M., Nof, D., Shlitner, A., ... & Lavie, P. (1994). Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people. *Bmj*, 309 (6948), 167.

Hartley, A.A., Kieley, J. & McKenzie, C.R. (1992). Allocation of visual attention in younger and older adults. *Perception and Psychophysics*, 52, 175-185.

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.

- Harper, D.G., Stopa, E.G., McKee, A.C., Satlin, A., Harlan, P.C., Goldstein, R. & Volicer, L. (2001). Differential circadian rhythm disturbances in men with Alzheimer disease and frontotemporal degeneration. *Archives of general psychiatry*, *58*(4), 353-360.
- Hasher, L., & Zacks, R. T. (1988). Working memory, comprehension, and aging: A review and a new view. *Psychology of learning and motivation*, *22*, 193-225.
- Hasher, L., Tonev, S. T., Lustig, C., & Zacks, R. T. (2001). Inhibitory control, environmental support, and self-initiated processing in aging. *Perspectives on human memory and cognitive aging: Essays in honour of Fergus Craik*, 286-297.
- Hattar, S., Liao, H.W., Takao, M., Berson, D.M., Yau, K.W. (2002). Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science*, *295*, 1065–1070.
- Heindel, W.C., Salmon, D.P., Shults, C.W., Walicke, P.A., & Butters, N. (1989). Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems: a comparison of Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's disease patients. *The Journal of Neuroscience*, *9*, 582-587.
- Helkala, E.L., Laulumaa, V., Soininen, H. & Riekkinen, P.J. (1988). Recall and recognition memory in patients with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Annals of Neurology*, *24*, 214-217.
- Helkala, E.L., Laulumaa, V., Soininen, H. & Riekkinen, P.J. (1989). Different error pattern of episodic and semantic memory in Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Neuropsychologia*, *27*, 1241-1248.
- Herdman, M., Badia, X. & Berra, S. (2001). El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Revista de Atención Primaria*, *28*,425-429.
- Hernández Sampieri, R., Fernández Collado, C., & Baptista Lucio, P. (2006). *Metodología de la investigación* (Vol. 3). México: McGraw-Hill.
- 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.
- Hodges, J.R. (1998). The amnesic prodrome of Alzheimer's disease. *Brain*, *121*, 1601-1602.
- Hofman, M. A., & Swaab, D. F. (1994). Alterations in circadian rhythmicity of the vasopressin-producing neurons of the human suprachiasmatic nucleus (SCN) with aging. *Brain research*, *651*(1-2), 134-142.
- Hofman, M. A., & Swaab, D. F. (2006). Living by the clock: the circadian pacemaker in older people. *Ageing research reviews*, *5*(1), 33-51.
- Hofstra, W. A., & de Weerd, A. W. (2008a). How to assess circadian rhythm in humans: a review of literature. *Epilepsy & Behavior*, *13*(3), 438-444.
- Hood, B., Bruck, D., & Kennedy, G. (2004). Determinants of sleep quality in the healthy aged: the role of physical, psychological, circadian and naturalistic light variables. *Age and Ageing*, *33*(2), 159-165.
- Huang, Y. L., Liu, R. Y., Wang, Q. S., Van Someren, E. J., Xu, H., & Zhou, J. N. (2002). Age-associated difference in circadian sleep-wake and rest-activity rhythms. *Physiology & behavior*, *76*(4), 597-603.
- Huang, W., Ramsey, K.M., Marcheva, B. & Bass, J. (2011). Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *The Journal of Clinical Investigation*, *121*, 2133–2141.
- Hurd, M. W., & Ralph, M. R. (1998). The significance of circadian organization for longevity in the golden hamster. *Journal of biological rhythms*, *13*(5), 430-436.

I

Ishibashi, J., & Seale, P. (2010). Beige can be slimming. *Science*, *328*(5982), 1113-1114.

Ito, T., Yamadera, H., Ito, R. & Endo, S. (1999). Effects of bright light on cognitive disturbances in Alzheimer-type dementia. *Nippon Ika Daigaku Zasshi* 1999, *66*:229–238. *Journal of Neuroscience*, *16*, 491-500.

IGUCHI, H., Kato, K. I., & IBAYASHI, H. (1982). Age-dependent reduction in serum melatonin concentrations in healthy human subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *55*(1), 27-29.

J

Jacobs, D.M., Sano, M., Dooneief, G., Marder, K., Bell, K.L., & Stern, Y. (1995). Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology*, *45*, 957-962.

Jelicic, M., Bosma, H., Ponds, R. W., Van Boxtel, M. P., Houx, P. J. & Jolles, J. (2002). Subjective sleep problems in later life as predictors of cognitive decline. Report from the Maastricht Ageing Study (MAAS). *International Journal Geriatry and Psychiatry*, *17*, 73–77.

Jessen, F., Amariglio, R.E., van Boxtel, M., et al, and the Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, *10*, 844-852.

Junque, C. & Barroso, J.(2001). Neuropsicología. Edit. Síntesis Psicología.

Jaussent, I., Bouyer, J., Ancelin, M.L., Berr, C., Foubert-Samier, A., Ritchie ,K., Bliwise, D.L., King, A.C., Harris, R.B., Haskell, W.L. (1992) Prevalence of self-reported poor sleep in a healthy population aged 50–65. *Social Science & Medicin*, *34*, 49-55.

K

Karasek, M. (2004). Melatonin, human aging, and age-related diseases. *Experimental gerontology*, *39*(11), 1723-1729.

Kennaway, D. J., Lushington, K., Dawson, D., Lack, L., van den Heuvel, C., & Rogers, N. (1999). Urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion and aging: new results and a critical review of the literature. *Journal of Pineal Research*, *27*(4), 210–220.

Khalsa, S. B. S., Jewett, M. E., Cajochen, C., & Czeisler, C. A. (2003). A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *The Journal of physiology*, *549*(3), 945-952.

Kinsella, G.J. (1998). Assessment of attention following traumatic brain injury: a review. *Neuropsychological Rehabilitati3n*, *8*, 351-375.

Kitney, R.I. (1975). An analysis of the nonlinear behaviour of the human thermal control system. *Journal of Theoretical Biological*, *52*, 231-248.

Klerman E.B., Duffy J.K., Dijk D.J., Czeisler C.A. (2001). Circadian Phase Resetting in Older People by Ocular Bright Light Exposure. *Journal of Investigative Medicine*, *49*(1), 30-49.

Kral, V.A. (1962). Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Canadian Medical Association Journal*, *86*, 257-60.

Krauchi, K., & Wirz-Justice, A. N. N. A. (1994). Circadian rhythm of heat production, heart rate, and skin and core temperature under unmasking conditions in men. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 267(3), R819-R829.

Kräuchi, K., Cajochen, C., Werth, E., & Wirz-Justice, A. (2000). Functional link between distal vasodilation and sleep-onset latency?. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 278(3), R741-R748.

Kräuchi, K., Cajochen, C., & Wirz-Justice, A. (2005). Thermophysiological aspects of the three-process-model of sleepiness regulation. *Clinics in sports medicine*, 24(2), 287-300.

Kräuchi, K. (2007). The thermophysiological cascade leading to sleep initiation in relation to phase of entrainment. *Sleep medicine reviews*, 11(6), 439-451.

Ko, C. H., & Takahashi, J. S. (2006). Molecular components of the mammalian circadian clock. *Human molecular genetics*, 15(suppl_2), R271-R277.

Kok, A. (2000). Age-related changes in involuntary and voluntary attention as reflected in components of the event-related potential (ERP). *Biological Psychology*, 54, 107-143.

Kolker, D. E., Fukuyama, H., Huang, D. S., Takahashi, J. S., Horton, T. H., & Turek, F. W. (2003). Aging alters circadian and light-induced expression of clock genes in golden hamsters. *Journal of biological rhythms*, 18(2), 159-169.

Kukull, W. A., Larson, E. B., Teri, L., Bowen, J., McCormick, W., & Pfanschmidt, M. L. (1994). The Mini-Mental State Examination score and the clinical diagnosis of dementia. *Journal of clinical epidemiology*, 47(9), 1061-1067.

Kurina, L. M., Thisted, R. A., Chen, J. H., McClintock, M. K., Waite, L. J., & Lauderdale, D. S. (2015). Actigraphic sleep characteristics among older Americans. *Sleep Health. Journal of the National Sleep Foundation*, 1(4), 285-292.

Kornmann, B., Schaad, O., Reinke, H., Saini, C. & Schibler, U. (2007). Regulation of circadian gene expression in liver by systemic signals and hepatocyte oscillators. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 72, 319-330.

Kunz, D., Schmitz, S., Mahlberg, R., Mohr, A., Stöter, C., Wolf, K. J., & Herrmann, W. M. (1999). A new concept for melatonin deficit: on pineal calcification and melatonin excretion. *Neuropsychopharmacology*, 21(6), 765.

Kulesh, A. A., Drobakha, V. E., & Shestakov, V. V. (2016). The role of melatonin in the development of post-stroke cognitive impairment in elderly patients in comparison with middle-aged patients. *Advances in gerontology= Uspekhi gerontologii*, 29(4), 651-657.

L

Lack, L. C., Gradisar, M., Van Someren, E. J., Wright, H. R., & Lushington, K. (2008). The relationship between insomnia and body temperatures. *Sleep medicine reviews*, 12(4), 307-317.

Lam, R.W., & Levitan, R.D. (2000). Pathophysiology of seasonal affective disorder: A review. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 25, 469.

Lang, P. J. (1979). A bio-informational theory of emotional imagery. *Psychophysiology*, 16, 495-512.

Lang, P. J. (1995). The emotion probe: studies of motivation and attention. *American Psychologist*, 50, 372-385.

- Lang, P. J. (1979). A bio-informational theory of emotional imagery. *Psychophysiology*, *16*, 495-512.
- Lang, P. J. (1995). The emotion probe: studies of motivation and attention. *American Psychologist*, *50*, 372-385.
- Lang, P.J., Bradley, M.M. & Cuthbert, B.N. (1999). International affective picture system (IAPS): Technical manual and affective ratings. Technical report A-4. The Center for Research in Psychophysiology, University of Florida.
- Lang, P. J., Davis, M., & Öhman, A. (2002). Fear and anxiety: Animal models and human cognitive psychophysiology. En L. Bäckman y C. von Hofsten (Eds.) *Psychology at the turn of the millennium (vol. 1, pp. 377-411)*. Hove: Taylor & Francis.
- Leclercq, M. (2002). Theoretical aspects of the main components and functions of attention. In Leclercq M, Zimmermann P, eds. *Applied neuropsychology of attention: theory, diagnosis and rehabilitation*. London: Psychology Press, 3-55.
- Lee, H.B. & Lyketsos, C.G. (2003). Depression in Alzheimer's disease: heterogeneity and related issues. *Biological Psychiatry*, *54*(3), 353-362.
- LeGates, T. A., Fernandez, D. C., & Hattar, S. (2014). Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect. *Nature Reviews Neuroscience*, *15*(7), 443-454.
- Levy, R. (1994). Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *International Psychogeriatrics*, *6*(1), 63-68.
- Lewy, A. J. (1983). Effects of light on human melatonin production and the human circadian system. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, *7*(4-6), 551-556.
- Lewy, A. J., Sack, R. A., & Singer, C. L. (1984). Assessment and treatment of chronobiologic disorders using plasma melatonin levels and bright light exposure: the clock-gate model and the phase response curve. *Psychopharmacology bulletin*, *20*(3), 561-565.
- Lezak, M.D. (1995). *Neuropsychological Assessment* (3rd ed.). New York: Oxford University Press.
- Lezak, M.D., Howieson, D.B. & Loring, D.W. (2004) *Neuropsychological Assessment* (4th, ed.). New York: Oxford University Press.
- Li, G., Wang, L. Y., Shofer, J. B., Thompson, M. L., Peskind, E. R., McCormick, W., ... & Larson, E. B. (2011). Temporal relationship between depression and dementia: findings from a large community-based 15-year follow-up study. *Archives of general psychiatry*, *68*(9), 970-977.
- Licht, C. M., de Geus, E. J., & Penninx, B. W. (2013). Dysregulation of the autonomic nervous system predicts the development of the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *98*(6), 2484-2493.
- Lieverse, R., Van Someren, E. J., Nielen, M. M., Uitdehaag, B. M., Smit, J. H., & Hoogendijk, W. J. (2011). Bright light treatment in elderly patients with nonseasonal major depressive disorder: a randomized placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, *68*(1), 61-70.
- Lippa, C. & Chetelat, G. (2010). Tarot decks and PET scans: predicting the future of MCI. *Neurology*, *20*, 204-205.
- Lipsitz, L. A., Ryan, S. M., Parker, J. A., Freeman, R., Wei, J. Y., & Goldberger, A. L. (1993). Hemodynamic and autonomic nervous system responses to mixed meal ingestion in healthy young and old subjects and dysautonomic patients with postprandial hypotension. *Circulation*, *87*(2), 391-400.

- Lishman, W.A. (1987). *Organic Psychiatry* (2nd ed.). Oxford: Blackwell Scientific Publications.
- Liu, R. Y., Zhou, J. N., van Heerikhuize, J., Hofman, M. A., & Swaab, D. F. (1999). Decreased melatonin levels in postmortem cerebrospinal fluid in relation to aging, Alzheimer's disease, and apolipoprotein E- ϵ 4/4 genotype. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*, *84*(1), 323-327.
- Llinàs-Reglà, J., Vilalta-Franch, J., López-Pousa, S., Calvó-Perxas, L., Torrents Rodas, D., y Garre-Olmo, J. (2017). The Trail Making Test: Asociación con otras medidas neuropsicológicas y valores normativos para adultos mayores de 55 años de una muestra basada en la población de habla hispana. *Assessment*, *24* (2), 183-196.
- Lobato, A. 2015. La melatonina más allá del ritmo circadiano. Trabajos Fin de Grado. UVA.
- López-Pousa, S., VilaltaFranch, J., & LlinàsReglà, J. (2001). Manual de demencias. Barcelona: ProusScience, 44-47.
- López, B., Fernández, S., Delgado, M.L., & García de la Rocha, M.L. (2002). Programa de Rehabilitación de las capacidades atencionales en pacientes con demencia tipo Alzheimer y enfermedades cerebrovasculares. *Mapfre Medicina*, *13*, 186-196.
- Lovell, B. B., Ancoli-Israel, S., & Gevirtz, R. (1995). Effect of bright light treatment on agitated behavior in institutionalized elderly subjects. *Psychiatry research*, *57*(1), 7-12.
- Luboshitzky, R., Shen-Orr, Z., Tzischichinsky, O., Maldonado, M., Herer, P., & Lavie, P. (2001). Actigraphic sleep-wake patterns and urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion in patients with Alzheimer's disease. *Chronobiology international*, *18*(3), 513-524.
- Lucas, R.J., Freedman, M.S., Muñoz, M., Garcia-Fernandez, J.M. y Foster, R.G. (1999) Regulation of the mammalian pineal by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors. *Science*, *284*, 506-507.
- Lucas-Sánchez, A., Martínez-Nicolas, A., Escames, G., & de Costa, J. (2012). Envejecimiento del sistema circadiano. *Revista Española de Geriatria y gerontología*, *47*(2), 76-80.
- Lucas-Sánchez, A., A., Mendiola, P., De Costa, J. (2015). El reloj biológico, marcapasos de la vida. Cronobiología y envejecimiento. *Revista Eubacteria*, *33*, 43-48.
- Lucassen, P. J., Hofman, M. A., & Swaab, D. F. (1995). Increased light intensity prevents the age related loss of vasopressin-expressing neurons in the rat suprachiasmatic nucleus. *Brain research*, *693*(1), 261-266.
- Luciano, G. L., Brennan, M. J., & Rothberg, M. B. (2010). Postprandial hypotension. *The American journal of medicine*, *123*(3), 281-e1.
- Luik, A. I., Zuurbier, L. A., Hofman, A., Van Someren, E. J., & Tiemeier, H. (2013). Stability and fragmentation of the activity rhythm across the sleep-wake cycle: the importance of age, lifestyle, and mental health. *Chronobiology international*, *30*(10), 1223-1230.
- 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.
- Lyketsos, C.G., Lopez, O. Jones, B. Fitzpatrick, A. L. Breitner, J. & DeKosky, S. (2002). Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in Dementia and Mild Cognitive Impairment. *Jama*, *288*, 1457-1483.

Lyketsos, C.G., Lopez, O. Jones, B. Fitzpatrick, A. L. Breitner, J. & DeKosky, S. (2008). Effects of bright light on cognitive and sleep-wake (circadian) rhythm disturbances in Alzheimer-type dementia. Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in Dementia and Mild Cognitive Impairment. *World Psychiatry*, 7, 72-78.

M

MacLean, P.D. (1992). The limbic system concept. In: M.R. Trimble y T.G. Bolwig (Eds.), *The Temporal Lobes and the Limbic System*, 1-13. Londres: Wrightson Biomedical Publishing. Ltd

McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., ... & Mohs, R. C. (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 & dementia*, 7(3), 263-269.

McMillen, I. C., Kok, J. S., Adamson, T. M., Deayton, J. M., & Nowak, R. (1991). Development of circadian sleep-wake rhythms in preterm and full-term infants. *Pediatric Research*, 29(4), 381.

Madrid, J.A., Rol de Lama, M.A., & Zamora, S. (Eds). (2002). *El reloj biológico del envejecimiento*. Universidad de Murcia.

Madrid, J. A., & de Lama, Á. R. (2006). *Cronobiología básica y clínica*. Editec@ red.

Madrid, J.A., & Rol, M.A. (2015). Ritmos, Relojes y relojeros. Una introducción a la Cronobiología. *Eubacteria*, 33, 1-8.

McDowd, J. M., & Shaw, R. J. (2000). Attention and aging: A functional perspective.

Mackin, R. S. (2002). Investigating neuropsychological correlates of adult attention deficit disorder (ADHD).

Maggi, S., Langlois, J.A., Minicuci, N., Grigoletto, F., Pavan, M., Foley, D.J. & Enzi, G. (1998). Sleep complaints in community-dwelling older persons: prevalence, associated factors, and reported causes. *Journal of the American Geriatrics Society*, 46, 161-168.

Magri, F., Sarra, S., Cinchetti, W., Guazzoni, V., Fioravanti, M., Cravello, L., & Ferrari, E. (2004). Qualitative and quantitative changes of melatonin levels in physiological and pathological aging and in centenarians. *Journal of pineal research*, 36(4), 256-261.

Magnusson, A., & Boivin, D. (2003). Seasonal affective disorder: an overview. *Chronobiology international*, 20(2), 189-207.

Mahlberg, R., Tilmann, A., Salewski, L., & Kunz, D. (2006). Normative data on the daily profile of urinary 6-sulfatoxymelatonin in healthy subjects between the ages of 20 and 84. *Psychoneuroendocrinology*, 31(5), 634-641.

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.

Martínez-Nicolás, A., Ortiz-Tudela, E., Rolde Lama, M.A. & Madrid, J.A. (2013). Influencia de la exposición a la luz sobre el sistema circadiano. *Vigilia y Sueño*, 25(1), 24-38.

Martínez-Nicolas, A., Madrid, J. A., & Rol, M. A. (2014). Day-night contrast as source of health for the human circadian system. *Chronobiology international*, 31(3), 382-393.

Masur, D.M., Fuld, P.A., Blau, A.D., Thal, L.J., Levin, H.S. & Aronson, M.K. (1989). Distinguishing normal and demented elderly with the selective reminding test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 11, 615-630.

- Masur, D. M., Sliwinski, M., Lipton, R. B., Blau, A. D., & Crystal, H. A. (1994). Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology*, *44*(8), 1427-1427.
- Mathias, C. J., & Bannister, R. (2013). Postprandial hypotension in autonomic disorders. Oxford University Press.
- Maury, E., Ramsey, K. M., & Bass, J. (2010). Circadian rhythms and metabolic syndrome: from experimental genetics to human disease. *Circulation research*, *106*(3), 447-462.
- Mercadal-Brotons, M. & Marti, P. (2005). Musicoterapia y demencias, una revisión bibliográfica. Centre Clinic de Musicoterapia. En: Interpsiquis. Barcelona: Universidad Ramón Lull.
- Michael, B. (2001). DSM-IV-TR: Manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.
- Midorikawa, T., Komatsu, T., Mitani, T., & Togo, F. (2013). Effects of bright light exposure on the behavioral and psychological symptoms of dementia and the burden on caregivers in institutionalized elderly with cognitive decline. *Nihon Ronen Igakkai zasshi. Japanese Journal Of Geriatric Psychiatry*, *51*, 184-90.
- Minors, D. S., & Waterhouse, J. M. (1984). The use of constant routines in unmasking the endogenous component of human circadian rhythms. *Chronobiology international*, *1*(3), 205-216.
- Minors, D. S., Waterhouse, J. M., & Wirz-Justice, A. (1991). A human phase-response curve to light. *Neuroscience letters*, *133*(1), 36-40.
- Minors, D., Atkinson, G., Bent, N., Rabbitt, P., & Waterhouse, J. (1998). The effects of age upon some aspects of lifestyle and implications for studies on circadian rhythmicity. *Age and Ageing*, *27*(1), 67-72.
- Mirmiran, M., Swaab, D.F., Kok, J.H. et al. (1992). Circadian rhythms and the suprachiasmatic nucleus in perinatal development, aging and Alzheimer's disease. *Progress in Brain Reseach*, *93*, 151-162.
- Mishima, K., Okawa, M., Hishikawa, Y., Hozumi, S., Hori, H., & Takahashi, K. (1994). Morning bright light therapy for sleep and behavior disorders in elderly patients with dementia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *89*(1), 1-7.
- Mishima K, Okawa M, Shimizu T, Hishikawa Y, Moe, K.E., Vitiello, M.V., Larsen, L.H. & Prinz, P.N. (1995). Diminished melatonin secretion in the elderly caused by insufficient environmental illumination. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *86*(1), 129-34.
- 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.
- 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.
- Mishima, K., Tozawa, T., Satoh, K., Saitoh, H., & Mishima, Y. (2005). The 3111T/C polymorphism of hClock is associated with evening preference and delayed sleep timing in a Japanese population sample. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *133*(1), 101-104.
- Mistlberger, L.K., & Skene, D.J. (2004). Social influences on mammalian circadian rhythms: animal and human studies. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, *79*, 553-556.

- Mistlberger, R.E., & Skene, D.J. (2005). Nonphotic entrainment in humans?. *Journal of Biological Rhythms*, 20, 339-52.
- Mitchell, A. J., & Shiri-Feshki, M. (2009). Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia—meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119(4), 252-265.
- Mitrushina, M.N., Boone, K.B. & D'Elia L.F. (1999). Handbook of Normative Data for Neuropsychological Assessment. New York: Oxford University Press.
- Moe, K. E., Vitiello, M. V., Larsen, L. H., & Prinz, P. N. (1995). Sleep/wake patterns in Alzheimer's disease: relationships with cognition and function. *Journal of sleep research*, 4(1), 15-20.
- Moltó, J., Montañés, S., Poy, R., Segarra, P., Pastor, M. C., Tormo, M. P., Ramírez, I., Hernández, M. A., Sánchez, M., Fernández, M. C., y Vila, J. (1999). Un nuevo método para el estudio experimental de las emociones. El International Affective Picture System (IAPS). Adaptación española. *Revista de Psicología General y Aplicada*, 52, 55-87.
- Moltó, J., Segarra, P., López, R., Esteller, À., Fonfría, A., Pastor, M. C., & Poy, R. (2013). Adaptación española del "International Affective Picture System"(IAPS): tercera parte. *Anales de psicología*, 29(3), 965-984.
- Monk, T. H. (2010). Enhancing circadian zeitgebers. *Sleep*, 33(4), 421-422.
- Montenegro, M., Montejo, P., Reinoso, A.I., Andrés, M.E. & Claver, M.D. (1998). La memoria en los mayores. *Enginy*, 8, 129-157.
- Montgomery, P., & Dennis, J. A. (2002). Physical exercise for sleep problems in adults aged 60+. *The Cochrane Library*.
- Moore, R.Y. (1992). The organization of the human circadian timing system. In: Swaab DF, Hofman MA, Mirmiran M, Ravid R, van Leeuwen FW, editors. *Progress in Brain Research*, 93, 101-117.
- Moray, N. (1969). Attention: Selective processes in vision and hearing. New York: Academic Press.
- Morris, J.C., Mac, Keel, D.W. & Storand, M. (1991). Very Mild Alzheimer disease: informant-based clinical, psychometric and pathological distinction for normal aging. *Neurology*, 41, 469-478.
- Moss, M.B., Albert, M.S., Butters, N., & Payne (1986). Differential patterns of memory loss among patients with Alzheimer's disease, Huntington's disease and alcoholic Korsakoff's syndrome. *Archives of Neurology*, 43, 239-246.
- Most, E. I., Scheltens, P., & Van Someren, E. J. (2010). Prevention of depression and sleep disturbances in elderly with memory-problems by activation of the biological clock with light—a randomized clinical trial. *Trials*, 11(1), 19.
- Murphy, P. J., & Campbell, S. S. (1996). Physiology of the circadian system in animals and humans. *Journal of clinical Neurophysiology*, 13(1), 2-16.
- Murray, G., Nicholas, C.L., Kleiman, J., Dwyer, R., Carrington, M.J., Allen, N.B. & Trinder, J. (2009). Nature's Clocks and Human Mood: The Circadian System Modulates Reward Motivation. *Emotion*, 9(5), 705-716.
- Myers, B.L. & Badia, P. (1995). Changes in circadian rhythms and sleep quality with aging: mechanism and interventions. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 19, 553–571.

Najjar, R. P., Chiquet, C., Teikari, P., Cornut, P. L., Claustrat, B., Denis, P., ... & Gronfier, C. (2014). Aging of non-visual spectral sensitivity to light in humans: compensatory mechanisms?. *PLoS One*, *9*(1), e85837.

Newman, A.B., Enright, P.L., Manolio, T.A., Haponik, E.F. & Wahl, P.W. (1997). Sleep disturbance, psychosocial correlates, and cardiovascular disease in 5201 older adults: The Cardiovascular Health Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *45*, 393-438.

Novio, S., Núñez, M.J. & Freire-Garabal, M. (2017). Investigación en Ciencias de la Salud. Metodología Básica. Editorial Universidad de Santiago de Compostela. ISBN: 978-84-16954-18-6

O

Obayashi, K., Saeki, K., Iwamoto, J., Okamoto, N., Tomioka, K., Nezu, S., ... & Kurumatani, N. (2012). Positive effect of daylight exposure on nocturnal urinary melatonin excretion in the elderly: a cross-sectional analysis of the HEIJO-KYO study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *97*(11), 4166-4173.

Ohashi, Y., Okamoto, N., Uchida, K. et al. (1999). Daily rhythm of serum melatonin levels and effect of light exposure in patients with dementia of the Alzheimer's type. *Biological Psychiatry*, *45*, 1646-1652.

Ohayon, M. M., & Vecchierini, M. F. (2002). Daytime sleepiness and cognitive impairment in the elderly population. *Archives of internal medicine*, *162*(2), 201-208.

Oosterman, J.M., Van Someren, E.J., Vogels, R.L.B. Van Harten, B. & Scherder, E.A.J. (2009). Fragmentation of the rest-activity rhythm correlates with age-related cognitive deficits. *Journal of Sleep Research*, *18*, 129-135.

Ortiz-Tudela, E., Martínez-Nicolas, A., Campos, M., Rol, M. Á., & 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), e1000996.

Ortiz-Tudela, E., Bonmatí-Carrión, M.A., De la Fuente, M. & Mendiola, P. (2012). La cronodisrupción como causa de envejecimiento. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, *47*(4), 168-173.

Ortiz-Tudela, E., Madrid, J.A., & Rol, M.Á. (2014). Técnicas de estudio del sistema circadiano humano, in: Tratado de Medicina Del Sueño, 1-8.

Ortiz-Tudela, E. (2015). Crosstalk between sleep disturbances and cancer survival. *Sleep medicine*, *16*(3), 315-316.

Ouslander, J. G., Buxton, W. G., Al-Samarrai, N. R., Cruise, P. A., Alessi, C., & Schnelle, J. F. (1998). Nighttime urinary incontinence and sleep disruption among nursing home residents. *Journal of the American Geriatrics Society*, *46*(4), 463-466.

P

Pandi-Perumal, S.R., Smits, M., Spence, W., Srinivasan, V., Cardinali, D.P., Lowe, A.D., Kayumov, L. (2007). Dim light melatonin onset (DLMO): a tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biological Psychiatry*, *31*, 1-11.

Pandi-Perumal, S.R., Trakht, I., Srinivasan, V., Spence, D.W., Maestroni, G.J., Zisapel, N., et al. (2008). Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Progress Neurobiology*, *85*, 335-353.

Parasuraman, R. (1998). The attentive brain: issues and prospects. In Parasuraman R, ed. The attentive brain. London: MIT Press, 3-16.

- Pardo Merino, A., & San Martín Castellanos, R. (2010). Análisis de datos en ciencias sociales y de la salud II. *Síntesis, Madrid*.
- Parkin, A.J. (1999). Exploraciones en Neuropsicología cognitiva. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Partington, J. & Leiter, R. (1949). Partington's pathways test. *Psychological Service Center bulletin, 1*, 11-20.
- Pauley, S. M. (2004). Lighting for the human circadian clock: recent research indicates that lighting has become a public health issue. *Medical hypotheses, 63*(4), 588-596.
- Peña-Casanova, J., Blesa, R., Aguilar, M., Gramunt-Fombuena, N., Gómez-Ansón, B., Oliva, R., ... & Martínez-Parra, C. (2009). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Methods and sample characteristics. *Archives of Clinical Neuropsychology, 24*(4), 307-319.
- Pérez-del-Molino, M. J. (1993). El insomnio en el anciano. Consejos para dormir mejor. *Revista Española de Geriatría y Gerontología, 28*, 305-310.
- Perry, R. J., Watson, P., & Hodges, J. R. (2000). The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia, 38*(3), 252-271.
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Kokmen, E., Ivnick, R.J. & Tangalos, E.G. (1992). Memory function in normal aging. *Neurology, 42*, 396-401.
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnick, R.J., Tangalos, E.G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology, 56*, 303-308.
- Petersen, R.C., Doody, A., Mohs, R.C., Morris, P.V., Rabins, K., Ritchie, M., Rossor L.T., y Winblad B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology, 58*, 1985-1992.
- Petersen, R., Stevens, J.C., Ganguli M, Tanaglos, E., et. al. (2001). Practice parameter: mild cognitive impairment (an evidence-based review). *Neurology, 56*, 1133-1142.
- Petersen, R., Rosebud, O.R., Roberts, M.B., Knopman, D.S., Boeve, B.F., Geda, Y.E., Ivnik, R.J, Smith, G.E. & Clifford, J.R. (2009). Mild Cognitive impairment. *Archives of Neurology, 66*(12), 1447-1455.
- Petersen, R.C., Aisen, P.S., Beckett, L.A., Donohue, M.C., Gamst, A.C., Harvey, D.J., Jack, C.R., Jagust, W.J., Shaw, L.M.; Toga, A.W., Trojanowski, J.Q. & Weiner, M.W. (2010). Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): clinical characterization. *Neurology, 19*, 201-209.
- Phipps-Nelson, J., Redman, J. R., Schlangen, L. J., & Rajaratnam, S. M. (2009). Blue light exposure reduces objective measures of sleepiness during prolonged nighttime performance testing. *Chronobiology International, 26*(5), 891-912.
- Pillon, B., Deweer, B., Agid, Y. & Dubois, B. (1993). Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases. *Archives of Neurology, 50*, 374-379.
- Pinilla Fernández-Castañón M., Méndez-Cabeza Fuentes J., de Linares del Río C., Cielos Cortés M.J., Rodríguez Roca G.C. (2003). Síndrome de demencia. El Médico Interactivo Diario Electrónico de la Sanidad, 892, 33-47.
- Piolino, P., Desgranges, B., Belliard, S., Matuszewski, V., Lalevée, C., De La Sayette, V., & Eustache, F. (2003). Autobiographical memory and auto-noetic consciousness: triple dissociation in neurodegenerative diseases. *Brain, 126*, 2203-2219.

Pollak, C.P. & Perlick, D. (1991). Sleep problems and institutionalization of the elderly. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 4, 204-210.

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.

Portaluppi, F., Smolensky, M.H. & Touitou, Y. (2010). Ethics and methods for biological rhythm research on animals and human beings. *Chronobiology International Journal*, 27, 1911-1929.

Posner, M.I. & Boies, S.J. (1971). Components of attention. *Psychological Review*, 78 (5), 391-408.

Price, L.R., Tulskey, D., Millis, S. & Weiss, L. (2002). Redefining the factor structure of the Wechsler Memory Scale-III: confirmatory factor analysis with cross-validation. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology*, 24, 574-585.

Proaño, J., & Aguilar F. (2004). Enfermedad de Alzheimer. Clínica, diagnóstico y neuropatología. *Plasticidad y Restauración Neurológica*, 3(1y2), 95-105.

Puisieux, F., Bulckaen, H., Fauchais, A. L., Drumez, S., Salomez-Granier, F., & Dewailly, P. (2000). Ambulatory blood pressure monitoring and postprandial hypotension in elderly persons with falls or syncope. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 55(9), M535-M540.

Q

Quan, S. F., O'Connor, G. T., Quan, J. S., Redline, S., Resnick, H. E., Shahar, E., ... & Sherrill, D. L. (2007). Association of physical activity with sleep-disordered breathing. *Sleep and Breathing*, 11(3), 149-157.

R

Rahman, S. A., Kollara, A., Brown, T. J., & Casper, R. F. (2008). Selectively filtering short wavelengths attenuates the disruptive effects of nocturnal light on endocrine and molecular circadian phase markers in rats. *Endocrinology*, 149(12), 6125-6135.

Raymann, R. J., Swaab, D. F., & Van Someren, E. J. (2007). Skin temperature and sleep-onset latency: changes with age and insomnia. *Physiology & behavior*, 90(2-3), 257-266.

Raymann, R. J., Swaab, D. F., & Van Someren, E. J. (2008). Skin deep: enhanced sleep depth by cutaneous temperature manipulation. *Brain*, 131(2), 500-513.

Raz, N. (2000). Aging of the brain and its impact on cognitive performance: Integration of structural and functional findings.

Rea, M. S., Figueiro, M. G., & Bullough, J. D. (2002). Circadian photobiology: an emerging framework for lighting practice and research. *Lighting research & technology*, 34(3), 177-187.

Reisberg, B. et al. (1982). The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*, 139(9), 1136-1139.

Reisberg, B., Ferris, S. H., Anand, R., de LEON, M. J., Schneck, M. K., Buttinger, C., & Borenstein, J. (1984). Functional staging of dementia of the Alzheimer type. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 435(1), 481-483.

Reisberg, B., Ferris, S. H., & Crook, T. (1985). Guidelines for drug trials in the treatment of age-associated cognitive decline and Alzheimer's disease. *Drug Information Journal*, 19(4), 405-420.

- Reisberg, B., Ferris, S. H., Kluger, A., Franssen, E., De Leon, M. J., Mittelman, M., ... & Alba, R. (1989). Symptomatic changes in CNS aging and dementia of the Alzheimer type: cross-sectional, temporal, and remediable concomitants. In *Diagnosis and treatment of senile dementia* (pp. 193-223). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Reisberg, B., Ferris, S.H., de Leon, M.J. & Crook, T. (1988). Global Deterioration Scale (GDS). *Psychopharmacol Bull*, 24(4), 661-663.
- Reiter, R. J. (1991). Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocrine reviews*, 12(2), 151-180.
- Reiter, R. J., Manchester, L. C., & Tan, D. X. (2005). Melatonin in walnuts: influence on levels of melatonin and total antioxidant capacity of blood. *Nutrition*, 21(9), 920-924.
- Reiter, R.J. (2006). Contaminación lumínica: Supresión del Ritmo Circadiano de la Melatonina y sus consecuencias para la salud. Madrid JA, Rol de Lama MA (Eds). Cronobiología básica y clínica. Edit. Editeca red. Madrid. ISBN: 8493451037.
- Reiter, R. J., Tan, D. X., Sanchez-Barcelo, E., Mediavilla, M. D., Gitto, E., & Korkmaz, A. (2011). Circadian mechanisms in the regulation of melatonin synthesis: disruption with light at night and the pathophysiological consequences. *J Exp Integr Med*, 1(1), 13-22.
- Reiter, R. J., Liu, X., Manchester, L. C., Rosales-Corral, S. A., Tan, D. X., & Pérez, J. A. M. (2013). Processes underlying chronodisruption and their proposed association with illness. In *Chronobiology and Obesity* (pp. 55-73). Springer New York.
- Remé, C. E., Rol, P., Grothmann, K., Kaase, H., & Terman, M. (1996). Bright light therapy in focus: lamp emission spectra and ocular safety. *Technology and Health Care*, 4(4), 403-413.
- Renfrew, J. W., Pettigrew, K. D., & Rapoport, S. I. (1987). Motor activity and sleep duration as a function of age in healthy men. *Physiology & behavior*, 41(6), 627-634.
- Rentz, D. M., Michalska, K., Faust, R. R., Budson, A. E., Scinto, L. F. M., Sperling, R. A., & Daffner, K. R. (2001, April). Predicting mild cognitive impairment in high-functioning elders. In *Neurology* (Vol. 56, No. 8, pp. A71-A72). 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS.
- Reppert, S.M. & Weaver, D.R. (2002). Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, 418, 935-41.
- Reynolds, C.R. (2002). Comprehensive trail making test (CTMT), PRO-ED, Inc., Austin, TX.
- Rial, R.V., Akâarir, M., Nicolau, M.C., Gamundí, A. & Esteban.,S. (2007). Sueño y Vigilia. Madrid, J.A., Rol de Lama, M.A. (Eds.). Cronobiologia basica y clinica. Edit. Editeca red. Madrid. ISBN:9788493451035.
- Richard, E., Andrieu, S., Solomon, A., Mangialasche, F., Ahtiluoto, S., van Charante, E. P. M., ... & van Gool, W. A. (2012). Methodological challenges in designing dementia prevention trials—the European Dementia Prevention Initiative (EDPI). *Journal of the neurological sciences*, 322(1-2), 64-70.
- Ritchie, K. y Touchon, J. (2000). Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet*, 355, 225-228.
- Riemersma-van der Lek, R.F., Sawaab, D.F. & Twisk, J.H. (2008). Effect of Bright Light and Melatonin on Cognitive and Noncognitive Function in Elderly Residents of Group Care Facilities. *Journal of the American Medical Association*, 299(22), 2642-2655.
- Ríos-Lago, M., Muñoz, J. M. & Paúl, N. (2007). Alteraciones de la atención tras daño cerebral traumático: evaluación y rehabilitación. *Revista de Neurología*, 44(5), 291-297.

Robert, P.H., Berr, C., Volteau, M., Bertogliati, C., Benoit, M., Mahieux, F., Legrain, S., Dubois, B., and members of the Préal study. (2006). Neuropsychological performance in Mild Cognitive Impairment with and without apathy. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21, 192-197.

Robertson, I.H., Ward, T., Ridgeway, V. & Nimmo-Smith, I. (1994). Test of Everyday Attention (TEA). Cambridge: Thames Valley Test.

Rodríguez, E. D., Gayarre, N. G., Cañedo, M. V., Fernández, B. M., & López, B. D. (2001). Efectos de la melatonina sobre el mantenimiento de parámetros corporales durante el envejecimiento. Estudio en *Rattus norvegicus*. *Revista Española de Geriátria y Gerontología*, 36(5), 287-292.

Rodriguez-Artacho, M.A., Gomez-Milan, E., Perez, M., Pereda, A. & Arnal, C. (2011). Attention and Executive Functions in Multiple Sclerosis. *Journal of Cognitive Rehabilitation*, 28.

Rogers, W. (2002). Atención y envejecimiento. En D. Park y N. Schwarz (Coords.), *Envejecimiento cognitivo*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.

Rol de Lama, M.A. (2007). Envejecimiento del sistema circadiano. Madrid, J.A., Rol de Lama, M.A. (Eds.). *Cronobiología básica y clínica. Edit. Editeca red. Madrid. ISBN:9788493451035*.

Rosenberg, B., Johnston, D. & Lyketsos, C. A. (2006). Clinical Approach to Mild Cognitive Impairment. *The American Journal of Psychiatry*, 163(11), 1884-1890.

Rosenberg, P.B. & Lyketsos, C.G. (2008). Mild cognitive impairment: searching for the prodrome Alzheimer's disease. *World Psychiatry*, 7(2), 72-78.

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.

Ruiz, A. & Cansino, S. (2005). Neurofisiología de la interacción entre la atención y la memoria episódica: revisión de estudios en modalidad visual. *Revista de Neurología*, 41 (12), 733-743.

Rüger, M., St Hilaire, M. A., Brainard, G. C., Khalsa, S. B. S., Kronauer, R. E., Czeisler, C. A., & Lockley, S. W. (2013). Human phase response curve to a single 6.5 h pulse of short-wavelength light. *The Journal of physiology*, 591(1), 353-363.

S

Sabri, M., Melara, R. D., & Algom, D. (2001). A confluence of contexts: Asymmetric versus global failures of selective attention to Stroop dimensions. *Journal of experimental psychology: Human perception and performance*, 27(3), 515.

Safi, A. J., & Hodgson, N. A. (2014). Timing of activities and their effects on circadian rhythm in the elderly with dementia: A literature review. *J Sleep Disord Ther*, 3(176), 2167-0277.

Saksvik-Lehouillier, I., Harrison, S. L., Marshall, L. M., Tranah, G. J., Ensrud, K., Ancoli-Israel, S., ... & Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. (2015). Association of urinary 6-sulfatoxymelatonin (aMT6s) levels and objective and subjective sleep measures in older men: the MrOS Sleep Study. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 70(12), 1569-1577.

Satlin, A., Volicer, L., Ross, V., Herz, L., & Campbell, S. (1992). Bright light treatment of behavioral and sleep disturbances. *American Journal of Psychiatry*, 149(8), 1028.

Salthouse, T.A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, 103, 403-428.

- Salthouse, T. A. (2016). *Theoretical perspectives on cognitive aging*. Psychology Press.
- Sarabia, J.A., Rol de Lama, M.A., Mendiola, P. & Madrid, J.A. (2008) Circadian rhythm of wrist temperature in normal-living subjects - A candidate of new index of the circadian system. *Physiology Behavior, 95*, 570–580.
- Schibler, U. (2009). The 2008 Pittendrigh/Aschoff lecture: peripheral phase coordination in the mammalian circadian timing system. *Journal of Biological Rhythms, 24*, 3-15.
- Schneider, L.S., Dagerman, K.S. & Insel, P. (2005). Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Journal of the American Medical Association, 294*, 1934-1943.
- Schnelle, J. F., Cruise, P. A., Alessi, C. A., Al-Samarrai, N., & Ouslander, J. G. (1998). Individualizing nighttime incontinence care in nursing home residents. *Nursing research, 47*(4), 197-204.
- Schnelle, J. F., Alessi, C. A., Al-Samarrai, N. R., Fricker, R. D., & Ouslander, J. G. (1999). The nursing home at night: effects of an intervention on noise, light, and sleep. *Journal of the American Geriatrics Society, 47*(4), 430-438.
- Selltiz, C., & Wrinhtsman, L. S. i Cook, SW (1980). *Métodos de investigación en las relaciones sociales*. Madrid: Ediciones Rialp.
- Shiekh, J. & Yesavage, J. (1986). Geriatric Depression Sacle, recent findings and development of a short version. En: Brink T, editors. *Clinical gerontology: a guide to assessment and intervention*. New York: Howarth Press.
- Shirani, A., & Louis, E. K. S. (2009). Illuminating rationale and uses for light therapy. *Journal of Clinical Sleep Medicine, 5*(02), 155-163.
- Shochat, T., Martin, J., Marler, M., & Ancoli-Israel, S. (2000). Illumination levels in nursing home patients: effects on sleep and activity rhythms. *Journal of sleep research, 9*(4), 373-379.
- Silver, R., & Balsam, P. (2010). Oscillators entrained by food and the emergence of anticipatory timing behaviors. *Sleep and biological rhythms, 8*(2), 120-136.
- Silveri, M. C., Reali, G., Jenner, C., & Puopolo, M. (2007). Attention and memory in the preclinical stage of dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, 20*(2), 67-75.
- Skene, D.J., Lockley, S.W., Thapan, K. & Arendt, J. (1999). Effects of light on human circadian rhythms. *Reproduction, Nutrition, Development, 39*, 295-304.
- Skene, D. J., & Swaab, D. F. (2003). Melatonin rhythmicity: effect of age and Alzheimer's disease. *Experimental gerontology, 38*(1-2), 199-206.
- Slat, E., Freeman, G. M., & Herzog, E. D. (2013). The clock in the brain: neurons, glia, and networks in daily rhythms. In *Circadian clocks* (pp. 105-123). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Sloane, P. D., Figueiro, M., & Cohen, L. (2008). Light as therapy for sleep disorders and depression in older adults. *Clinical geriatrics, 16*(3), 25.
- Small, B.J., Herlitz, A., Fratigioni, L., Almkvist, O. & Bäckman, L. (1997). Cognitive predictors of incident Alzheimer's disease: a prospective longitudinal study. *Neuropsychology, 11*, 413-420.
- Small, B.J., Mobly, J.L., Laukka, E.J., Jones, S., Bäckman, L. (2003). Cognitive deficits in preclinical Alzheimer's disease. *Acta Scandinavica Neurology, 179*, 29-33.

- Smith, M., Elgringh, H. & Oertel, W.H. (1997). Sleep disturbances in Parkinson's disease patients and spouses. *Journal of the American Geriatrics Society*, 45, 194-199.
- Smith, G.E., Pankratz, V.S., Negash, S., Machulda, M.M., Petersen, R.C., Boeve, B.F., Knopman, D.S., Lucas, J.A., Ferman, T.J., Graff-Radford, N. & Ivnik, R.J. (2007). A plateau in pre-Alzheimer memory decline. Evidence for compensatory mechanisms?. *Neurology*, 69, 133-139.
- So, K., Adamson, T.M. & Horne, R.S.C. (2007). The use of actigraphy for assessment of the development of sleep/wake patterns in infants during the first 12 months of life. *Journal Sleep Research* 16, 181-187.
- Sohlberg M.M. & Mateer, C.A. (1987). Effectiveness of an attention-training program. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 9, 117-130.
- Sohlberg, M. M., & Mateer, C. A. (1989). *Introduction to cognitive rehabilitation: Theory and practice*. Guilford Press.
- Sohlberg, M.M. & Mateer, C.A. (2001). *Cognitive rehabilitation: an integrative neuropsychological approach*. 1 ed. New York: Guilford Press.
- Sörensen, S., & Brunnström, G. (1995). Quality of light and quality of life: an intervention study among older people. *International Journal of Lighting Research and Technology*, 27(2), 113-118.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., ... & Park, D. C. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 280-292.
- Spreen, O. & Strauss, E. (1998). *A compendium of Neuropsychological Tests* (2nd ed.). New York: Oxford University Press.
- SPSS, I. (2011). *IBM SPSS statistics for Windows, version 20.0*. New York: IBM Corp.
- SPSS, I. (2011). *IBM SPSS statistics base 20*. Chicago, IL: SPSS Inc.
- Staels, B. (2006). When the Clock stops ticking, metabolic syndrome explodes. *Nature medicine*, 12(1), 54.
- Starkstein, S.E., Boller, F., & Garau, L. (2005). A two-year follow-up study of remote memory in Alzheimer's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 17, 336-341.
- Stevens, R. G., Blask, D. E., Brainard, G. C., Hansen, J., Lockley, S. W., Provencio, I., ... & Reinlib, L. (2007). Meeting report: the role of environmental lighting and circadian disruption in cancer and other diseases. *Environmental health perspectives*, 115(9), 1357.
- Stratmann, M. & Schibler, U. (2006). Properties, entrainment, and physiological functions of mammalian peripheral oscillators. *Journal of Biological Rhythms*, 21, 494-506.
- Strauss, E., Sherman E.M.S., & Spreen, O. (2006). *A compendium of Neuropsychological Tests. Administration, Norms, and Commentary*. New York: Oxford University Press.
- Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662.
- Sturm, W., Wilmes, K., Orgass, B., & Hartje, W. (1997). Do specific attention deficits need specific training?. *Neuropsychologic Rehabilitation*, 7, 81-103.

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.

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.

Swaab, D.F. (2003). The human hypothalamus basic and clinical aspects. In: Handbook of clinical neurology, 79, 63-123. Aminoff, M.J., Franpcois, B., Swaab, D.F. series eds. Elsevier, Amsterdam.

Székely, M. (2000). The vagus nerve in thermoregulation and energy metabolism. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 85(1), 26-38.

T

Tang, I.H., Murakami, D.M. & Fuller, C.A. (1999). Effects of square-wave and stimulated natural light-dark cycles on hamster rhythms. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative physiology*, 276(4), 1195-1202.

Taussig, I. M., Henderson, V. W., & Mack, W. (1992). Spanish translation and validation of a neuropsychological battery: Performance of Spanish-and English-speaking Alzheimer's disease patients and normal comparison subjects. *Clinical Gerontologist*, 11(3-4), 95-108.

Téllez, H. (2002). Atención, aprendizaje y memoria. México: Trillas.

Terman, M., & Terman, J. S. (2005). Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. *CNS spectrums*, 10(8), 647-663.

Terman, M. (2007). Evolving applications of light therapy. *Sleep Medicine Reviews*, 11, 497-507.

Tewary, S., Cook, N., Pandya, N., & McCurry, S. M. (2016). Pilot test of a six-week group delivery caregiver training program to reduce sleep disturbances among older adults with dementia-Innovative Practice. *Dementia*, 1471301216643191.

Tierney, M.C., Szalai, J.P., Snow, W.G., Fisher, R.H., Nores, A., Nadon, G., Dunn, E. & St. George-Hyslop, P.H. (1996). Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patient: a prospective longitudinal study. *Neurology*, 46, 661-665.

Tomaszewski Farias, S., Cahn-Weiner, D. A., Harvey, D. J., Reed, B. R., Mungas, D., Kramer, J. H., & Chui, H. (2009). Longitudinal changes in memory and executive functioning are associated with longitudinal change in instrumental activities of daily living in older adults. *The Clinical Neuropsychologist*, 23(3), 446-461.

Tombaugh, T. N., & McIntyre, N. J. (1992). The mini-mental state examination: a comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40(9), 922-935.

Tosini, G., & Menaker, M. (1996). Circadian rhythms in cultured mammalian retina. *Science*, 272, 419-421.

Tounsi, H., Deweer, B., Ergis, A.M., Van der Linden, M., Pillon, B., Michon, A. & Dubois, B. (1999). Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Disease Associated Disorders*, 13, 38-46.

Toutou, Y., & Haus, E. (1994). Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine. Springer-Verlag, Berlin.

Touitou, Y., & Haus, E. (1994). Aging of the Human Endocrine and Neuroendocrine Time Structure a. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 719(1), 378-397.

Touitou, Y., & Haus, E. (2000). Alterations with aging of the endocrine and neuroendocrine circadian system in humans. *Chronobiology international*, 17(3), 369-390.

Trahan, D.E., Goethe, K.E. & Larrabee, G.J. (1989). An examination of verbal supraspan in normal adults and patients with head trauma or unilateral cerebrovascular accident. *Neuropsychology*, 3, 81-90.

Tranah, G. J., Blackwell, T., Stone, K. L., Ancoli-Israel, S., Paudel, M. L., Ensrud, K. E., ... & Yaffe, K. (2011). Circadian activity rhythms and risk of incident dementia and mild cognitive impairment in older women. *Annals of neurology*, 70(5), 722-732.

Tumer, P.L. & Mainster, M.A. (2008). Circadian photoreception: ageing and the eye's important role in systemic health. *British Journal of Ophthalmology*, 92, 1439-1444.

Turek, F. W., Penev, P., Zhang, Y., Van Reeth, O., & Zee, P. (1995). Effects of age on the circadian system. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 19(1), 53-58.

The EuroQol Group. (1990). EuroQol: a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*, 16, 199-208.

V

van Marken Lichtenbelt, W. D., Daanen, H. A., Wouters, L., Fronczek, R., Raymann, R. J., Severens, N. M., & Van Someren, E. J. (2006). Evaluation of wireless determination of skin temperature using iButtons. *Physiology & behavior*, 88(4-5), 489-497.

Van Someren, A.H. & Brouwer, W.H. (1994). Clinical neuropsychology of attention. New York: Oxford University Press.

van Someren, E. J., Hagebeuk, E. E., Lijzenga, C., Scheltens, P., de Rooij, S. E., Jonker, C., ... & Swaab, D. F. (1996). Circadian rest-activity rhythm disturbances in Alzheimer's disease. *Biological psychiatry*, 40(4), 259-270.

Van Someren, E. J., Kessler, A., Mirmiran, M., & Swaab, D. F. (1997). Indirect bright light improves circadian rest-activity rhythm disturbances in demented patients. *Biological psychiatry*, 41(9), 955-963.

Van Someren, E. J., Swaab, D. F., Colenda, C. C., Cohen, W., McCall, W. V., & Rosenquist, P. B. (1999). Bright light therapy: improved sensitivity to its effects on rest-activity rhythms in Alzheimer patients by application of nonparametric methods. *Chronobiology international*, 16(4), 505-518.

Van Someren, E. J. W. (2000). Circadian and sleep disturbances in the elderly. *Experimental gerontology*, 35(9-10), 1229-1237.

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.

Vansteensel, M.J., Michel, S. & Meijer, J.H. (2008). Organization of cell and tissue circadian pacemakers: a comparison among species. *Brain Research Reviews*, 58, 18-47.

Vega, J. L., & Bueno, B. (1995). Desarrollo adulto y envejecimiento. Madrid: Síntesis Psicología.

Vila, J., & del Carmen Fernández-Santaella, M. (1997). EMOCIÓN Y MODULACIÓN DE REFLEJOS: NUEVAS PERSPECTIVAS PSICOFISIOLÓGICAS [1][2].

Vilalta-Franch, J. Lozano-Gallego, M., Hernández-Ferrándiz, M., Llinás-Reglá, J., López-Pousa, S. & López, L.O. (1999). The Neuropsychiatric Inventory. Psychometric properties of its adaptation into Spanish. *Revista de Neurología*, 29, 15-19.

Vinik, A. I., Maser, R. E., & Ziegler, D. (2011). Autonomic imbalance: prophet of doom or scope for hope?. *Diabetic Medicine*, 28(6), 643-651.

Vitiello, M. V., & Borson, S. (2001). Sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease. *CNS drugs*, 15(10), 777-796.

Vitiello, M. V., Moe, K. E., & Prinz, P. N. (2002). Sleep complaints cosegregate with illness in older adults. *Journal of psychosomatic research*, 53(1), 555-559.

W

Wada, T., Mizuno, H., Ohba F. & Kawashima, H. (1993). Nonlinear analysis of heart rate variability using bispectrum. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 15, 918-919.

Waterhouse, J., Minors, D., Atkinson, G. y Benton, D. (1997). Chronobiology and meal times: internal and external factors. *British Journal of Nutrition*, 77, 29-38

Wechsler, D. (1945). A standardized memory scale for clinical use. *Journal of Psychology*, 19, 87-95.

Wechsler, D., Coalson, D. L., & Raiford, S. E. (1997). *WAIS-III: Wechsler adult intelligence scale*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.

Weiner, F.M. & Lipton, M.A. (2005). *Demencias: Investigación, diagnóstico y tratamiento*. Barcelona: Masson.

Weinert, D., & Waterhouse, J. (2007). The circadian rhythm of core temperature: effects of physical activity and aging. *Physiology & behavior*, 90(2-3), 246-256.

Weitzman, E. D., Moline, M. L., Czeisler, C. A., & Zimmerman, J. C. (1982). Chronobiology of aging: temperature, sleep-wake rhythms and entrainment. *Neurobiology of aging*, 3(4), 299-309.

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.

Wever, R. A. (1985). Characteristics of circadian rhythms in human functions. *Journal of neural transmission*, 21, 323-373.

Whalley L.J. (2002). Brain ageing and dementia: what makes the difference?. *British Journal of Psychiatry*, 181, 369-371.

Wilckens, K. A., Woo, S. G., Kirk, A. R., Erickson, K. I., & Wheeler, M. E. (2014). Role of sleep continuity and total sleep time in executive function across the adult lifespan. *Psychology and aging*, 29(3), 658.

Witting, W., Kwa, I.H., Eikelenboom, P., Mirmiran, M. & Swaab, D.F. (1990): Alterations in the rest-activity rhythm in aging and Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry* 27, 563-572.

Wirz-Justice, A., Krauchi, K., Cajochen, C., Danilenko, K.V., Renz, C. & Weber, J.M. (2004). Evening melatonin and bright light administration induce additive phase shifts in dim light melatonin onset. *Journal of Pineal Research*, 36, 192-194.

Wirz-Justice, A., Bromundt, V., & Cajochen, C. (2009a). Circadian disruption and psychiatric disorders: the importance of entrainment. *Sleep Medicine Clinics*, 4(2), 273-284.

Wirz-Justice, A., Benedetti, F., Terman, M., & Basel, S. (2010). Chronotherapeutics for Affective Disorders: A Clinician's Manual for light and Wake therapy. *Annals of Clinical Psychiatry*, 22(1), 67.

Wirz-Justice, A., Benedetti, F., Terman, M., & STIFTUNG, V. (2013). Introduction. In *Chronotherapeutics for Affective Disorders* (pp. 1-15). Karger Publishers.

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.

Wu, Y.H., Zhou, J.N., Van Heerikhuize, J., Jockers, R. & Swaab, D.F. (2007). Decreased MT1 melatonin receptor expression in the suprachiasmatic nucleus in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 28, 1239-1247

Wu, Y. H., & Swaab, D. F. (2007). Disturbance and strategies for reactivation of the circadian rhythm system in aging and Alzheimer's disease. *Sleep Medicine*, 8(6), 623-636.

Y

Yamadera, H., Ito, T., Suzuki, H., Asayama, K., Ito, R., & Endo, S. (2000). Effects of bright light on cognitive and sleep-wake (circadian) rhythm disturbances in Alzheimer-type dementia. *Psychiatry and clinical Neurosciences*, 54(3), 352-353.

Yamazaki, S., Numano, R., Abe, M., Hida, A., Takahashi, R., Ueda, M., Block, G.D., Sakaki, Y., Menaker, M., Tei, H. (2000). Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science*, 288, 682-685.

Yang, Y., Thompson, K., & Burns, S. A. (2002). Pupil location under mesopic, photopic, and pharmacologically dilated conditions. *Investigative ophthalmology & visual science*, 43(7), 2508-2512.

Yoo, S. H., Yamazaki, S., Lowrey, P. L., Shimomura, K., Ko, C. H., Buhr, E. D., ... & Menaker, M. (2004). PERIOD2::LUCIFERASE real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(15), 5339-5346.

Youan, B. B. C. (2004). Chronopharmaceutics: gimmick or clinically relevant approach to drug delivery?. *Journal of Controlled Release*, 98(3), 337-353.

Z

Zakzanis, K.K., Leach, L., y Kaplan E. (1999). *Neuropsychological Differential Diagnosis*. Lisse: Swets y Zeitlinger.

Zaudig, M. (2002). Mild cognitive impairment in the elderly. *Current Opinion in Psychiatry*, 15(4), 387-393.

Zhou, J. N., Liu, R. Y., van Heerikhuize, J., Hofman, M. A., & Swaab, D. F. (2003). Alterations in the circadian rhythm of salivary melatonin begin during middle-age. *Journal of pineal research*, 34(1), 11-16.

Zhou, J. N., Liu, R. Y., Kamphorst, W., Hofman, M. A., & Swaab, D. F. (2003). Early neuropathological Alzheimer's changes in aged individuals are accompanied by decreased cerebrospinal fluid melatonin levels. *Journal of pineal research*, 35(2), 125-130.

ANEXOS



Universitat de les Illes Balears

Dra. Cristina Nicoalu Llobera, como coautora de los siguientes artículos:

1. Effects of differences in the availability of light upon the circadian rhythms of institutionalized elderly. JA Rubiño, A Gamundí, M Akaarir, F Cañellas, R Rial, N Ballester, C. Nicolau. Chronobiology international 34 (9), 1197-1210. (factor de impacto de 2,643/ Thomson Reuters Web of Knowledge, Journal Citation Reports 2017). DOI: 10.1080 / 07420528.2017.1356840.

2. Bright light therapy and circadian cycles in institutionalized elder. JA Rubiño, A Gamundí, M Akaarir, F Cañellas, R Rial, C Nicolau. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. (factor de impacto de 2,886/ Thomson Reuters Web of Knowledge, Journal Citation Reports 2017) (En preparación para enviar).

DECLARO:

Que acepto que el Sr. José Ángel Rubiño Díaz presente los artículos anteriormente citados como autor principal y formen parte de su tesis doctoral. Dichos artículos no podrán formar parte, en ningún caso, de otra tesis doctoral.

Y para que quede constancia de ello firmo este documento.

Firmado:

Palma de Mallorca, 2 de julio de 2018



Universitat de les Illes Balears

Dr. Antoni Gamundí Gamundí, como coautor de los siguientes artículos:

1. Effects of differences in the availability of light upon the circadian rhythms of institutionalized elderly. JA Rubiño, A Gamundí, M Akaarir, F Cañellas, R Rial, N Ballester, C. Nicolau. Chronobiology international 34 (9), 1197-1210. (factor de impacto de 2,643/ Thomson Reuters Web of Knowledge, Journal Citation Reports 2017). DOI: 10.1080 / 07420528.2017.1356840.
2. Bright light therapy and circadian cycles in institutionalized elder. JA Rubiño, A Gamundí, M Akaarir, F Cañellas, R Rial, C Nicolau. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. (factor de impacto de 2,886/ Thomson Reuters Web of Knowledge, Journal Citation Reports 2017) (En preparación para enviar).

DECLARO:

Que acepto que el Sr. José Ángel Rubiño Díaz presente los artículos anteriormente citados como autor principal y formen parte de su tesis doctoral. Dichos artículos no podrán formar parte, en ningún caso, de otra tesis doctoral.

Y para que quede constancia de ello firmo este documento.

Firmado:

Palma de Mallorca, 2 de julio 2018



**Universitat de les
Illes Balears**

Dra. Francesca Cañellas Dols, como coautora de los siguientes artículos:

1. Effects of differences in the availability of light upon the circadian rhythms of institutionalized elderly. JA Rubiño, A Gamundí, M Akaarir, F Cañellas, R Rial, N Ballester, C. Nicolau. Chronobiology international 34 (9), 1197-1210. (factor de impacto de 2,643/ Thomson Reuters Web of Knowledge, Journal Citation Reports 2017). DOI: 10.1080 / 07420528.2017.1356840.

2. Bright light therapy and circadian cycles in institutionalized elder. JA Rubiño, A Gamundí, M Akaarir, F Cañellas, R Rial, C Nicolau. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. (factor de impacto de 2,886/ Thomson Reuters Web of Knowledge, Journal Citation Reports 2017) (En preparación para enviar).

DECLARO:

Que acepto que el Sr. José Ángel Rubiño Díaz presente los artículos anteriormente citados como autor principal y formen parte de su tesis doctoral. Dichos artículos no podrán formar parte, en ningún caso, de otra tesis doctoral.

Y para que quede constancia de ello firmo este documento.

Firmado:

Palma de Mallorca, 2 de julio de 2018



**Universitat de les
Illes Balears**

Dr. Mourad Akaarir El Ghourri, como coautor de los siguientes artículos:

1. Effects of differences in the availability of light upon the circadian rhythms of institutionalized elderly. JA Rubiño, A Gamundí, M Akaarir, F Cañellas, R Rial, N Ballester, C. Nicolau. Chronobiology international 34 (9), 1197-1210. (factor de impacto de 2,643/ Thomson Reuters Web of Knowledge, Journal Citation Reports 2017). DOI: 10.1080 / 07420528.2017.1356840.
2. Bright light therapy and circadian cycles in institutionalized elder. JA Rubiño, A Gamundí, M Akaarir, F Cañellas, R Rial, C Nicolau. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. (factor de impacto de 2,886/ Thomson Reuters Web of Knowledge, Journal Citation Reports 2017) (En preparación para enviar).

DECLARO:

Que acepto que el Sr. José Ángel Rubiño Díaz presente los artículos anteriormente citados como autor principal y formen parte de su tesis doctoral. Dichos artículos no podrán formar parte, en ningún caso, de otra tesis doctoral.

Y para que quede constancia de ello firmo este documento.

Firmado:

Palma de Mallorca, 2 de julio de 2018



**Universitat de les
Illes Balears**

Dña. Neus Ballester Roig, como coautora del siguiente artículo:

1. Effects of differences in the availability of light upon the circadian rhythms of institutionalized elderly. JA Rubiño, A Gamundí, M Akaarir, F Cañellas, R Rial, N Ballester, C. Nicolau. *Chronobiology international* 34 (9), 1197-1210. (factor de impacto de 2,643/ Thomson Reuters Web of Knowledge, Journal Citation Reports 2017). DOI: 10.1080 / 07420528.2017.1356840.

DECLARO:

Que acepto que el Sr. José Ángel Rubiño Díaz presente los artículos anteriormente citados como autor principal y formen parte de su tesis doctoral. Dichos artículos no podrán formar parte, en ningún caso, de otra tesis doctoral.

Y para que quede constancia de ello firmo este documento.

Firmado:

Palma de Mallorca, 2 de julio de 2018



**Universitat de les
Illes Balears**

Dr. Rubén Víctor Rial Planas, como coautor de los siguientes artículos:

1. Effects of differences in the availability of light upon the circadian rhythms of institutionalized elderly. JA Rubiño, A Gamundí, M Akaarir, F Cañellas, R Rial, N Ballester, C. Nicolau. *Chronobiology international* 34 (9), 1197-1210. (factor de impacto de 2,643/ Thomson Reuters Web of Knowledge, Journal Citation Reports 2017). DOI: 10.1080 / 07420528.2017.1356840.
2. Bright light therapy and circadian cycles in institutionalized elder. JA Rubiño, A Gamundí, M Akaarir, F Cañellas, R Rial, C Nicolau. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. (factor de impacto de 2,886/ Thomson Reuters Web of Knowledge, Journal Citation Reports 2017) (En preparación para enviar).

DECLARO:

Que acepto que el Sr. José Ángel Rubiño Díaz presente los artículos anteriormente citados como autor principal y formen parte de su tesis doctoral. Dichos artículos no podrán formar parte, en ningún caso, de otra tesis doctoral.

Y para que quede constancia de ello firmo este documento.

Firmado:

Palma de Mallorca, 2 de julio de 2018

Anexo 1

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.

Ver documento aparte

Article in preparation

BRIGHT LIGHT THERAPY AND CIRCADIAN CYCLES IN INSTITUTIONALIZED ELDER

Abstract

We studied the effects of 90 min of Bright Light Therapy (10000 lux, 90 min at the eyes level) applied during morning time to institutionalized elder with mild-moderate cognitive impairment. The study was performed during three consecutive weeks. The first one was used to collect the basal data. The subjects received the light therapy during the second week and the third one was used to record the effects in cognitive variables and the eventual persistence of the effects.

We found first, that the light levels recorded during day time were rather low. Conversely, the light levels were excessive during night time. Most likely, the reduced day-night differences contributed to maintain the subject's low levels in cognitive capabilities, the poor sleep quality and the impaired circadian function.

After applying the Bright Light Therapy, the general cognitive capabilities, the sleep quality and the circadian rhythms of wrist temperature and motor activity showed significant improvements in a substantial majority of the analyzed variables,

These results confirm the therapeutic value of light, that results to be an affordable, effective, and fast-acting therapy for age-related disturbances, with many advantages over traditional pharmacological alternatives

1. Introduction

The circadian system (CS) exerts important functions in the prediction of environmental challenges. It depends on the activity of a master pacemaker, the hypothalamic suprachiasmatic nuclei (SCN), whose output oscillates with an approximate period of 24 H. The SCN drives all day–night rhythms of the organism, including, in a non-exhaustive list, the cycles of sleep–wake, hormonal secretion and core body temperature. The SCN receives input from a small subset of retinal ganglion cells that entrain the physiological time ensuring that the daily changes in behavior are appropriately synchronized with the geophysical cycles of light and dark. Nevertheless, the SCN is not alone in regulating the CS. Indeed, additional cellular clocks can be found in every tissue. Of course, these peripheral clocks work under the command of the master SCN clock, which coordinates the temporal organization of the peripheral clocks, tissues and organs.

The environmental light is the main factor (Zeitgeber) entraining and stabilizing the circadian rhythms in humans (Lewy 1983; Lewy et al. 1984; Czeisler et al. 1986; 1989a; Du et al. 1996). The light-induced activation of SCN neurons also acutely suppresses the synthesis of pineal melatonin that, as a consequence, may be only released during dark time. Of course, an improper exposure to light may cause severe disruptions in the CS.

The secretion of melatonin during dark time is the main output of the SCN (Gooley, 2010). The blood melatonin levels are responsible of the general coordination of the CS. It is well known, however, that the melatonin synthesis, secretion and its plasmatic levels suffer important age-related reductions (Skene et al, 2003; Wu et al 2005). In consequence, the stability of the circadian rhythms become increasingly compromised in aged people, a problem that may be aggravated by an improper exposure to light.

The recognition of the importance of the environmental light as a basic Zeitgeber led to study its therapeutic use. As a result, many interesting properties of light have been reported for the treatment of age-related disturbances (Touitou et al, 2000). Further, it has been found that the application of bright light therapy (BLT) in the morning may be a useful addition to the usual pharmacological therapy for treating age-related dysfunctions. Among others, BLT increases the sleep stability, decreases the number of night time awakenings, improves the sleep quality (deeper and more restful sleep) and efficiency (lower proportion of bed rest without sleep). Moreover, BLT improves mood and cognitive capabilities and decreases the daytime sleepiness, the agitation, and suppresses hallucinations (Ancoli 2003; Dowling, 2008; Riemersma-Van der Lek, 2010). Summarizing, it begins to be recognized that BLT is an affordable, effective, and fast-acting therapy with many advantages over traditional alternatives (Sloane et al. 2008).

On the other hand, the ageing process involves a number of neurodegenerative changes involving slow mental reactions, attentional deficits and memory lapses that, in the first stages, are defined as Mild Cognitive Impairment (MCI) but can be progressively aggravated until ending in various types of dementia, including the Alzheimer disease, which is believed that can begin several years prior to the clinical signs of dementia. This preclinical phase is longer in proportion to the subject's previous intellectual capacity (Petersen et al., 2001; Rentz et al., 2001) and is shorter in subjects with borderline cognitive capabilities (Silveri et al. 2007). Indeed, the Mild Cognitive Impairment serves to define a threshold for the decline of memory as a pathological entity and is thought to represent a transitional state between normal ageing and early AD (Grundman et al. 2004),

The MCI consists in an objective and measurable deficit in cognitive functions, but with preservation of daily activities. The incidence of MCI provides support to the hypothesis that it is an early stage for dementia (Petersen et al., 1999; Petersen et al., 2009). The estimates of annual conversion rates from MCI to dementia vary across studies, but may be as high 10–15 % (Tomaszewski Farias et al. 2009). In addition, it has been found that the disturbances in the circadian rhythm may be an important factor in the MCI impairment (Tranah et al., 2011). Indeed, the disruption of the circadian system affects the cognitive level, alters the memory and the capability for information processing (Oosterman et al., 2009) in the elder. It is also believed that a causal factor for the CD could be the improper pattern of light exposure whose effects are more evident in mild and moderate dementia, conditions in which the NSQ remains unaffected (Cardinali, 2010). In fact, elderly people are often institutionalized in centres with insufficient light exposure or are kept in their own home because of mobility problems, concurrently with insufficient exposure to light (Ancoli-Israel, 1997; Anderiesen, 2014).

The present report aims at analyzing the beneficial effects of BLT on the physiological and psychological performance of institutionalized elder. We will show that BLT, applied in temporal coherence with the general circadian organization, counteracts many signs of cognitive and behavioral decline that is often observed in aged people.

2. Material and methods

2.1. General

Participants were elder people living in a residence in the island of Mallorca (latitude: ~ 40°N). The study was conducted during three consecutive weeks, between April and May (spring) with

an average of 60% sunny days, 14°C (night) and 21°C (day) and ~13.2h of natural light. The institution was built in 1982 and is managed by a non-profit public organization (IMAS, Mallorca Institute of Social Affairs) under control of the local government.

2.2. Subjects

We studied a total of 37 subjects of both sexes (33 women and 4 men). All participants and caregivers received complete information about the purpose and characteristics of the study and signed an informed consent form before being included in the study. All procedures were carried out under authorization of the Research Ethics Committee of the Government of the Balearic Islands IB / 1409/10 PI).

The inclusion criteria were: cognitive state ranging from mild to moderate cognitive impairment (MMSE between 25-21 and 19-20, respectively), good mobility and conserved visual and auditory acuity. The mean age of the subjects was 79,9 years (range 70-93) and with an average of 6.8 schooling years. The subjects took their prescribed medication during the study. We excluded, however, those subjects whose medication presumably exerted effects on the CS. Fourteen subjects (37.8%) suffered no medical condition, thirteen, a single medical condition, (35.1%), six with two, (16.2%), and four with three (10.8%). The list of medical conditions comprised, High Arterial Pressure, Anxiety, Insulin Dependent Diabetes, Dislipemia, Osteoporosis, Osteoarthritis, Cardiac Arrhythmia, and Chronic Pain.

All participants were encouraged to maintain their normal lifestyle and were free to move through the different spaces of the institution, with the possibility of remaining outdoors. Participants and caregivers were instructed to complete a sleep agenda with information about the onset and offset of sleep, as well as the time and duration of eventual naps. However, the reliability of the resulting agenda was quite low and the results haven't been used.

2.3 Study Design

This study was performed using BLT as independent variable. The effects of BLT on cognitive, functional and attentional variables, on sleep quality and on circadian variables of activity and wrist temperature, were studied. The study lasted 3 weeks (five days/week). After explaining the objectives and the experimental procedures, the participants signed the consent and the baseline variables (pre-BLT) of cognition, functional, attention and sleep quality, were evaluated. In the second week, the subjects were set up in a working table and were exposed to bright light (7,000-10,000 lux), using OSAL-LUM® polyvalent light emitters from Yanche, S.L. (Model 255HFDIM), (fig.1), one meter away from the eyes, between 10.30 -12.00 am (90 min). During the first and the third weeks, the subjects also spent 90 min seated in the table of BLT but the luminaries were switched off, i.e., they were exposed to the habitual light levels of the institution and the variables of cognition, attention and sleep quality were reevaluated (post-BLT). The circadian variables, activity and wrist temperature, were recorded continuously during the three weeks.

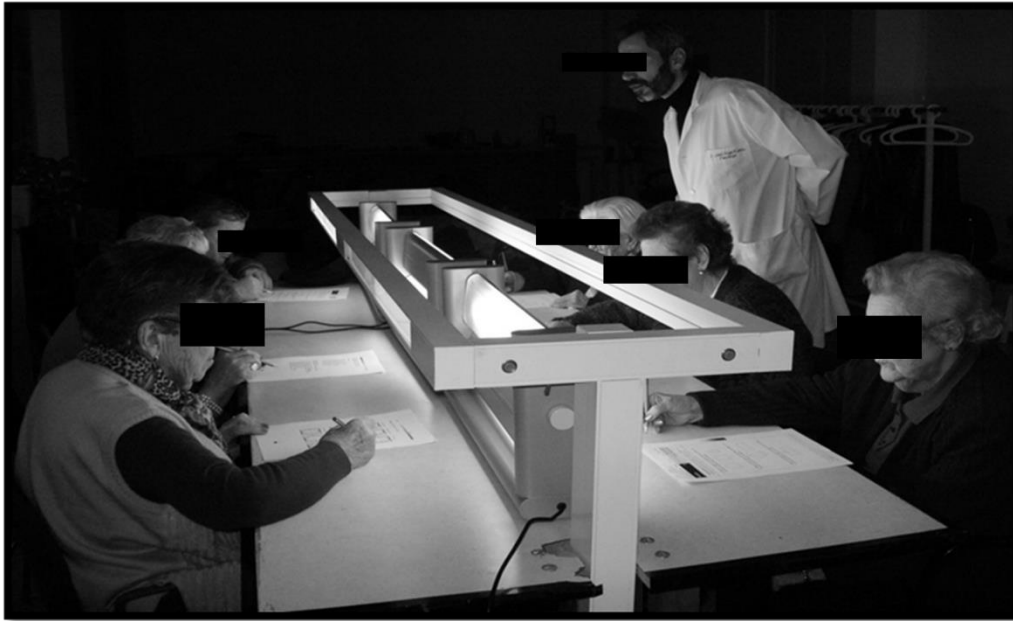


Fig. 1. A session of Bright Light Therapy during week 2

2.4. Light exposure recording

The accumulated amount of light perceived by subjects was recorded using HOBO pendants, (Light Data Loggers UA-002-64, Onset Computer, Bourne, Massachusetts, USA) and analyzed using the HOBO-Ware 2.2 software supplied by the manufacturer. The sensors were placed as neck pendants over the subject's clothes during waking time (figure 1) and on the bedside table during sleep. According to the manufacturer's specifications, the data loggers have a measurement range comprised of between 0 and 320,000 lx, (Martinez-Nicolas et al, 2011). For the study, the sensors were programmed to store the illumination accumulated every 10 minutes during the three weeks of the study. After ending the experiments, the stored information was downloaded for off-line analysis.

2.5. Sleep quality Test

The subjects' sleep quality was evaluated by responding to the Oviedo sleep questionnaire (OSQ) (García et al., 2000). The OSQ is a simplified semi-structured interview that has been validated to quantify sleep satisfaction (Score: 1 low, 7 max), the nocturnal insomnia (Score: 9 low, 45 max) and the diurnal hypersomnia (Score: 3 low, 15 max). This test was applied every day between 10.00 and 12.00 am. During the three weeks.

2.6. Evaluation of cognitive variables and attention

The cognitive, functional and health variables were assessed using the tests described in table I.

Table I. Evaluation of the Cognitive state.

Cognitive State	MMSE Eisdorfer (1992). Spanish validation, Blesa et al, 2001.
Memory	Memory Scale, with separate subtests for immediate, delayed, learned recognized and working word

	memory (Wechsler, 1945, 1997). Spanish validation, Taussig, 1992
Primary degenerative dementia	Global Deterioration Scale (Reisberg et al, 1982) assessment of primary degenerative dementia. Spanish validation, Peña-Casanova, 2009
Sustained attention	TMT-A (Partington y Leiter, 1949). Spanish validation, Llinas-Regla et al, 2017.
Selective attention	Comprehensive Trail Making Test, CTMT-3 (Reynolds, 2002). Spanish Validation del Ser Quijano et al., 2004
Divided attention	Stroop (Stroop, 1935; Golden, 1994) Spanish validation, Peña-Casanova, 2009

2.7. Activity recording

The subjects' activity was continuously monitored using activity loggers (Hobo G Acceleration Data Logger, Massachusetts, USA) placed over the non-dominant arm by means of a sports band, with its X-axis parallel to the humeral bone. (Ortiz-Tudela et al 2010). These meters record the combined X, Y, and Z-axis accelerations with an 8-bit resolution and up to 21,800 data. The sensors were programmed for accumulating the activity every 30s, during both waking and sleeping time. The stored data were discharged at the end of the study for further analysis. The HOBOWare 2.2 software was used to analyze the information stored on the activity meters.

2.8. Wrist Skin-Temperature Measurement

The rhythm of peripheral (wrist) temperature (WT) was continuously evaluated over the three weeks using miniature temperature holders (Thermochron iButton DS1921H, Dallas, Maxim) with a sensitivity of 0.1°C and programmed to sample the temperature every 10 minutes. The sensors were attached to a cotton sports bracelet with the sensor surface placed on the inside of the wrist over the radial artery of the non-dominant arm (figure 1). At the end of the recording period, the stored information was downloaded for off-line analysis.

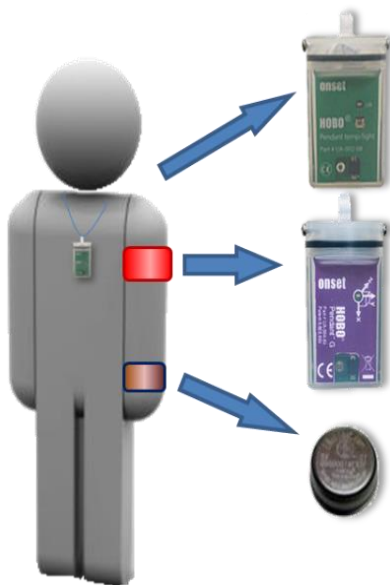


Fig. 2. Placement of Sensors for recording exposure to light, peripheral temperature and activity.

2.9. Circadian analysis

To eliminate artifacts, the recovered activity data were filtered to eliminate periods of zero activity counts. In addition, data showing more than 3 standard deviations (± 3 SD covers 99.7% of normally distributed data) were eliminated (Ortiz-Tudela, 2010). As some subjects returned home on weekends, their daily routine changed. In these cases, the weekend data were also deleted. To normalize the activity data, the original 60-second data was accumulated every 10 min and the resulting activity was assigned to the corresponding time interval of light and temperature. The light intensities were expressed in Lux (L) and the Motor activity was expressed in degrees of position change per minute by dividing the original values times 10. The temperature of the wrist was expressed in degrees Celsius. The daily activity data were distributed between waking (7.00 am to 20.50 pm) and sleeping (9:00 pm to 6:50 am) in agreement with the daily routine of the institution. All circadian parameters were submitted to circadian analysis using the Circadianware® Software (University of Murcia, Spain) for motor activity and wrist temperature. Both factors were averaged for each subject and week.

The wrist temperature and activity were analyzed using parametric tests (cosinor and Rayleigh tests). The cosinor adjustment fits the data to the best 24h sinusoidal regression line and provides the mesor, the acrophase and the amplitude of the rhythm. The mesor is the average value around which the variable oscillates. The acrophase is the time of day at which the highest point of the fitted-cosine curve occurs. The amplitude is the difference between the mesor and the peak of the waveform function fitted to the data (Diez-Noguera, 2006; Haffen, 2009). The Rayleigh test is derived from the cosinor analysis and allows calculating the rhythm's phase stability during successive days. It provides a vector (R) placed in the center of a circular clock (24 h) whose angle indicates the mean peak time (acrophase) for each individual rhythm, together with the time of maximal amplitude and the amplitude confidence limits. The length of the vector (between 0 and 1) is proportional to the amplitude of the acrophase. These parameters assume that the rhythm is sinusoidal. However, many circadian rhythms in humans, wrist temperature, for instance, are not sinusoidal. In consequence, non-parametric analyses were also performed. This allowed the calculation of three additional variables defined as follows (Van Someren, 1999; Carvalho-Bos, 2007):

IS (Inter-Day Stability) quantifies the regularity or consistency of the rhythm pattern and varies between 0 for Gaussian noise and 1 for perfect stability.

IV (Intra-Day Variability) quantifies the fragmentation of the rhythm and varies between 0 when the wave is sinusoidal and 2 for the Gaussian noise.

RA, or relative amplitude, is calculated as the average difference between M5 (5 consecutive hours of maximum values) and L10 (10 consecutive hours of minimum values), divided by the sum of M5 and L10 for WT, as well as the difference between M10 (10 h maximum values) and L5 (5 h minimum values) divided by the sum of M10 and L5 for motor activity (Ortiz-Tudela, 2010).

CFI, or Circadian Function Index, was calculated from the average of the three variables, *IS*, *IV* and *RA*, and ranges from 0 (absence of circadian rhythmicity) to 1 (a robust circadian rhythm).

For statistical analysis we used the Student t-test for correlated samples, after analyzing the data normality to establish the difference between pre- and post-BLT weeks. We also applied a variance analysis with repeated measures followed by Bonferroni post-hoc tests to discriminate between weeks and treatments. All statistical analyses were performed using the IBM SPSS statistics package, V 20.1.

3. Results

3.1. Light exposure

The figure 1 shows the averaged levels of light accumulated every 10 min during wake and sleep time in the three weeks. The difference between the three weeks during wake time was highly significant (Anova with repeated measures, $F_{(1,36)} = 11,59$, $p < 0.000$). On the contrary, the difference between weeks during sleeping time was non-significant, $F_{(1,36)} = 0.48$, ns.

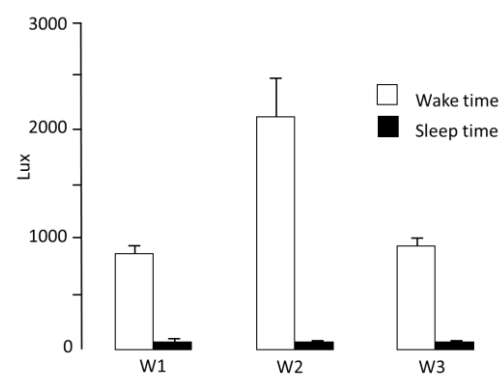


Figure 3. Mean levels \pm SEM of light accumulated every 10 min by the subject's light pendants. During wake time, the differences between week 2 (with BLT) and weeks 1 and 3 (without BLT) were highly significant ($p < 0.000$). During sleep time, no significant difference between weeks was found.

The light levels recorded during weeks 1 and 3 in the different rooms of the institution were similar to those recorded by the subject's pendants. The results, however, added no significant information and have been not represented.

3.2. Sleep

Variables	Pre-BLT	Post BLT	Significance
Sleep satisfaction	4.03 \pm 0.02	4.51 \pm 0.04	p < 0.04
Nocturnal insomnia	20.73 \pm 0.68	15.70 \pm 1.3	p < 0.007
Diurnal hypersomnia	6.75 \pm 0,06	6.0 \pm 0.04	p = 0.153 ns

Table II. Results of the Oviedo sleep test on the man traits of sleep

The results of the Oviedo test show that the BLT improved the sleep satisfaction and reduced the nocturnal insomnia. The diurnal hypersomnia however, remained without change.

3.3. Effects of the BLT on cognitive, functional and attention variables

3.3.1. MMSE and memory and global deterioration

Figure 2 shows the BLT-caused improvements in cognitive state (MMSE), the Immediate (IM), Delayed (DM) and Working memory (WM) capabilities. Small, but significant differences were found in word recognition (R) and the Global deterioration (GD) showed a highly significant reduction. In contrast, no significant differences were found in learning capability (L).

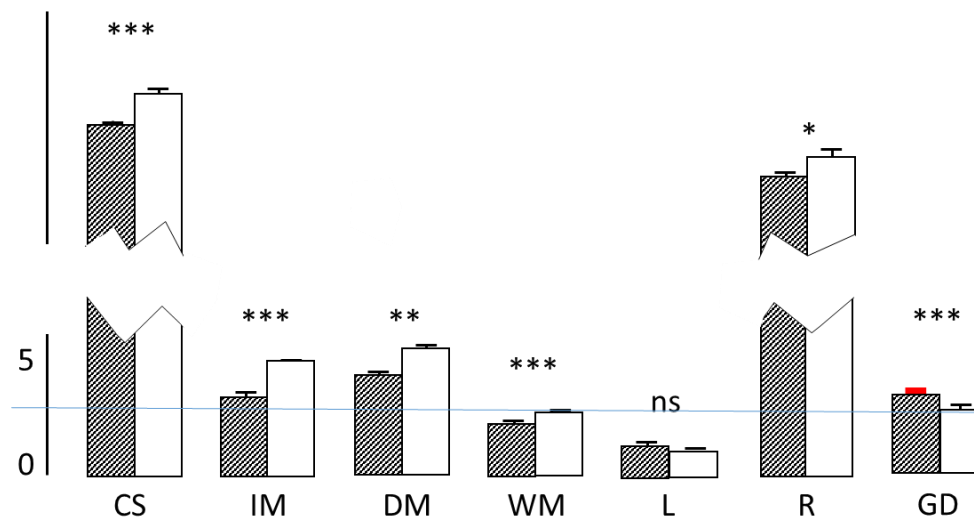


Figure 4. The BLT caused significant improvements in Cognitive State (CS), Immediate, Delayed Working, Recognition Memory and Global deterioration, (IM, DM, WM, R and GD) respectively. Only in the Learning test (L) the difference between pre- (dashed columns) and post-BLT (white columns) was non-significant.

3.3.2. Effects on attention

The results of the tests used to record the changes in attention are shown in table IV. The BLT caused significant improvements on divided attention. The effects on sustained and selective attention, however, were non-significant. BLT.

Table III. Effects of BLT on attention. All indexes have been expressed as mean \pm SEM

	Pre-BLT	Post-BLT	Significance
Sustained Attention	2.71 \pm 0.05	2.38 \pm 0.02	0.08 ns
Selective Attention	3.49 \pm 0.08	3.13 \pm 0.19	0.074 ns
Divided Attention	3.79 \pm 0.60	8.69 \pm 0.77	0.016

3.4. BLT and Circadian temperature and activity rhythms

Figure 5 and Tables III and IV show the consequences of BLT on wrist temperature and activity. The significant differences between weeks have been marked in bold.

Regarding wrist temperature (Table III) the BLT elevated the mesor and increased the amplitude of the rhythm. The effect on amplitude that continued being significant during week 3. BLT also caused significant acrophase delays, but only were significant on week 3. The inter-day stability (IS), intra-day variability (IV) and relative amplitude (RA) showed significant changes. The changes of RA were significant from week 2 and 3. The Rayleigh coefficient and the Circadian Function Index (CFI) showed significant increases in week 2 and 3.

Table III. Circadian rhythm of wrist temperature in weeks 1, 2 and 3.

Variables	Week 1	Week 2	Week 3	Anova $F_{(3,108)}$	p between weeks		
					1-2	1-3	2-3
Mesor	32.81±0.12	34.24±0.15	33.17±1.53	F=7.20, p=0.001	0.021	0.042	0.039
Amplitude	1.03±0.05	1.32±0.06	1.47 ±0.08	F= 6.08, p=0.003	0.008	0.038	0.034
Acrophase	23:40±16min	01:10±10 min	01:31±10 min	F=17.78,p=0,000	0.000	0.000	0.814
IS	0.47±0.03	0,55±0.03	0.62±0,02	F= 7.35, p=0.001	0.002	0.002	0.642
IV	0,16±0,02	0,12±0,01	0,13±0,01	F= 1.58, p=0.21	0.042	0.003	0.752
RA	0,02±0,01	0,03±0,01	0,05±0,01	F= 16.5, p=0.000	0.078	0.000	0.002
RAY	0,83±0,01	0,92±0,01	0,88±0,01	F= 8.43, p=0.000	0.006	0.634	0.026
CFI	0,49±0,00	0,49±0,01	0,53±0,00	F= 7.58 , p= 0.001	0.04	0.305	0.003

3.3.2. Activity

Table IV and figure 5 show the effects of the BLT on the main parameters of the activity rhythm. As in table III, the significant differences between weeks has been marked in bold. The mesor and the amplitude of the rhythm were significantly higher in week 2 and the difference was maintained in week 3. The acrophase was advanced 37 min in week 2, but the change only was significant when comparing weeks 2 and 3. The inter-day stability (IS) and the circadian function index (CFI) remained without changes. Contrasting, the BLT reduced the inter-day variability (IV) and increased the relative amplitude (RA) as well as the Rayleigh coefficient (RAY).

Table IV. Circadian rhythm of activity during the three weeks of the study.

Variables	Week 1	Week 2	Week 3	Anova $F_{(3,108)}$	p between weeks		
					1-2	1-3	2-3
Mesor	13,48±0,66	15,64±0.63	15,14±0.39	F=3.84, p=0.02	0.024	0.019	0.81
Amplitude	7,31±0,33	9,03±0.32	9,13±0.28	F=10.57, p=0.000	0.016	0.000	0,63
Acrophase	13:48±10 min	14:08±8 min	14:27±9 min	F=7.75, p=0.001	0.059	0.000	0.245
IS	0,30±0,05	0,33±0,01	0,32±0,006	F=0.94, p=0.39	0,771	0,478	0,103
IV	0,99±0,01	0,87±0,02	0,98±0,01	F=9.68, p=0.000	0.042	0,623	0.038
RA	0,73±0,02	0,84±0,02	0,77±0,01	F=4.10, p=0.019	0.010	0,39	0.028
RAY	0,80±0,03	0,89±0,02	0,85±0,01	F=3.09, p=0.049	0.003	0.046	0,53
CFI	0,51±0,01	0,53±0,01	0,51±0,01	F= 0.41 , p= 0.65	0,68	0,407	0,402

The combined plots temperature and activity for the three weeks may be seen in figure 5. The main results were as follows: A) Regarding peripheral (wrist) temperature, the difference

between light and dark was 1.15°C, during week 1; 1.71°C during week 2 and 1.71 during week 3. In addition, the effects of BLT continued being significant during week 3 (see also table III for statistical details). These data mean first, that the increased availability of light really increased the amplitude of the circadian oscillation of temperature B) the diurnal activity in week 1 ranged between 16.2 counts/10 min during light time to 7.7/10 min during dark. In week 2, the levels were 20.4 and 6.5 for light and dark time, respectively and 18.5 and 6.3, respectively, for week 3. So, the results of activity and temperature were quite parallel. In both cases the BLT increased the diurnal levels and decreased the nocturnal ones. In addition, the effects were extended, at least, for one week.

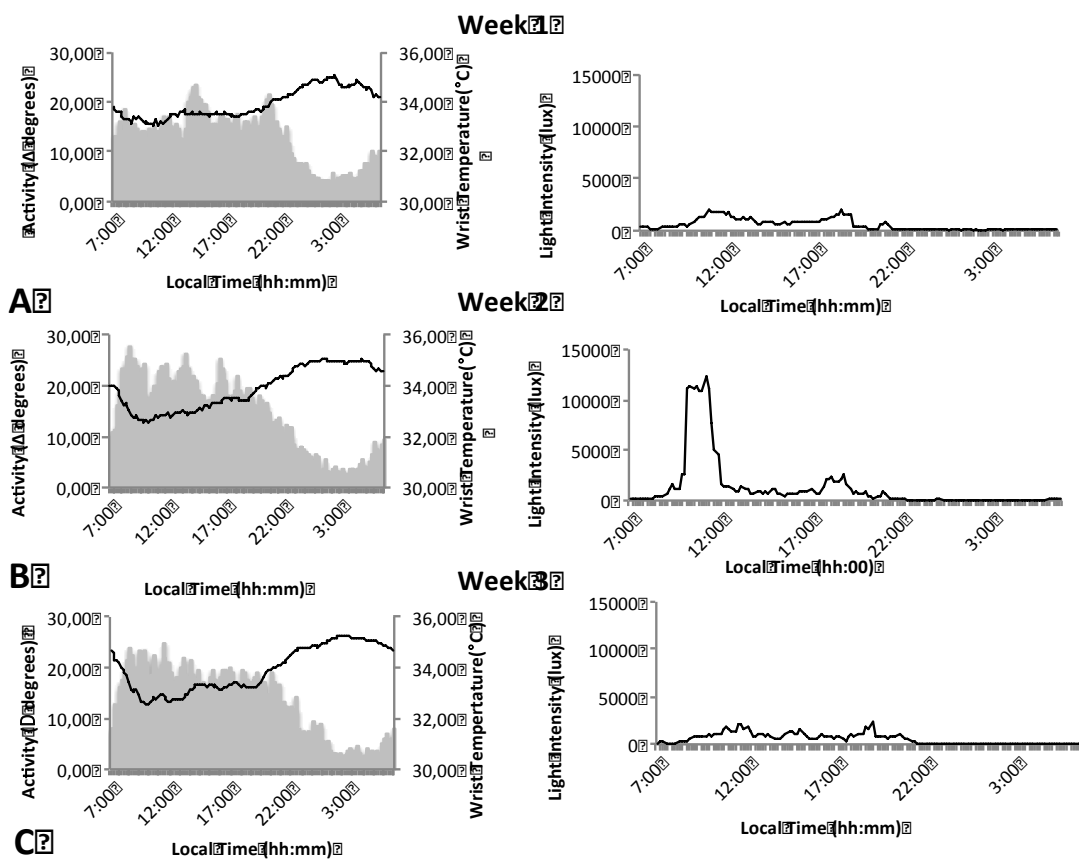


Figure 5. Left panels: Plots of wrist temperature (black line) and activity (grey filled areas) recorded during the three weeks. Right panels: plots of light (Lux) perceived by subjects during the three weeks.

4. Discussion

4.1. Light

We found that the levels of light normally perceived by subjects during light- and dark-time were discrete in both absolute and relative terms. During day time, the levels averaged around

850 lux /10 min along the entire waking time (figure 1), just above the minimal levels recommended by the European Commission (EC) for health care institutions (500 L, European standard for Indoor lighting EN12464-1). By the way, it is of note that the recommended EC values are mostly directed to the staff, practitioners, nurses, etc. and don't ever consider the patient's lighting needs that may be important in institutionalized old people. Indeed, it is known that aged people hardly retain a 10% of the photoreception sensitivity of a 10-year-old child, with structural and functional deficits in absorption of visible light in the wavelength range of 400–500 nm, the most important one for circadian regulation (Najjar et al., 2014). Further, the pupil diameter suffers age-related reductions (miosis) (Charman, 2003; Yang et al., 2002) needing light exposures several times brighter for a normal circadian performance (Turner & Mainster, 2008). Moreover, it is noteworthy remembering that the light levels recommended in the DELTA Portfolio (Bakker et al, 2004) were up to 3500 Lux at the eye's level for institutionalized old-people, a level that is seven-fold higher than the mean values recommended by the mentioned European Standard.

Regarding the light exposure during sleep time, the subjects were exposed to an average of around 40 lux/10 min, a figure that can be recorded at 1 m of a 50W quartz light bulb, much higher than the 5-lux levels established on the European Standard. The high night values were due to the presence of permanent lights in the aisle neighbor to the sleeping rooms and to the nurse's general practice of putting the lights on for the routine diapers check and change. It is well recognized that the exposure to light during sleeping time may have adverse effects on circadian rhythms and on the general health status (Reiter et al., 2011). Indeed, disregarding the need of darkness exacerbates the already diminished age-related levels of melatonin (Khalsa et al., 2003) and we recently demonstrated that the circadian rhythms of aged people are particularly sensitive to the contrast between diurnal and nocturnal light (Rubiño et al, 2017). In summary, the subjects of the present study were exposed to rather low values of light during wake time and to excessive light levels during sleeping time. Taking into account these facts, it follows that the daily exposure to around 10000 lux for only 90 min applied in week 2 must have supposed a dramatic change and must be responsible of the constellation of circadian, sleep, well-being, and cognitive improvements observed in the second and third weeks of the study (to be described in next paragraphs).

4.2. Bright Light Therapy

The intensity and duration of bright light exposure needed to achieve therapeutic efficacy in improving the CS, the cognitive parameters and the sleep quality, have been discussed (Remé et al, 1996; Terman and Terman, 2005a, b; Brouwer et al, 2017; Sloane et al., 2008; Mishima et al., 1994; Campbell et al., 1995). Most studies provide, at least, 10000 lux at eye's level (Aries, 2005). These levels are considered safe, given the absence of both UV wavelengths and ocular abnormalities in the experimental subjects (Remé et al., 1996; Terman and Terman, 2005a; Brouwer et al., 2017)

We selected this value after considering the probable age-related reductions in the visual system of the subjects. Besides, the light sources used in this report show a rather high intensity in the range of 460–480 nm, in coincidence with the maximal human circadian spectral sensitivity (Rea et al., 2002; Reiter et al., 2011) and the maximal capacity for improving the nocturnal secretion of melatonin in both sleepless elderly (Murphy and Campbell, 1996) and healthy elderly (Sörensen et al., 1995). Further, the BLT was applied during morning time, with known

consequences on cognitive, functional, and clinical variables (Mishima et al, 1994; Dowling et al., 2005)

4.3. Cognitive results

The main age-related mental disturbances consist in slowing the mental processes (Salthouse, 1996), impairments in the working, episodic and immediate memories as well as in executive functions (Andrés y Van der Linden, 2000). In particular, the attentional capacities are highly sensitive to the mental degenerative changes (Rogers, 2002; Vega and Bueno, 1995). Altogether, these impairments are well-recognized symptoms of the early phases of Alzheimer disease (Grundman et al. 2004).

We used the MMSE (Folstein et al, 1975; Eisdorfer and Cohen, 1992) first, to classify the mental status of the subjects. The MMSE has been widely used to assess the global cognitive status, analyzing the temporal and spatial orientation the immediate and delayed memories as well as the capacity for calculation and verbal communication (Ito et al, 1999; Yamadera, 2000; Graf et al., 2001; Hickman et al., 2007; Cochrane et al., 2012). In particular, the MMSE is widely used to evaluate the mental decline in institutionalized elder subjects (Reisberg et al, 1984 and 1985; Franssen et al, 1991) and to recognize the existence of mild cognitive impairment, (MCI) (Flicker et al, 1991). There are, however, some discrepancies in the cut-off score to define the MCI (Tombaugh and McIntyre 1992; Franssen et al, 1991; Reisberg et al, 1985; Mitchell 2009; Crum 1993; Kukull 1994). We used a score of ≤ 25 (Eisdorfer y Cohen, 1992) to mark the frontier between normality and mild impairment. Indeed, this is a rather high figure, but it was selected to provide the maximal sensitivity for screening the effects of BLT.

The clinical value of the MMSE has been disputed (Anthony et al, 1982; Creavin et al, 2016). To surpass its eventual weakness, and to increase the precision of the cognitive evaluation as well as to recognize the consequences of BLT, the MMSE was complemented with additional tests. First, we applied the Wechsler Memory Scale, with separate subtests for immediate, delayed, learned, recognized and working word memory (Wechsler, 1945, 1997). In the present study, the BLT caused significant improvements in all subtests, with the single exception of the learned word memory in which the effect of BLT was non-significant (Figure 4). We found, however, significant decreases in the scale for global deterioration (Reisberg's 1982). The effects of BLT on the attentional levels were also studied. Attention was described by William James in 1890 as "the taking possession by the mind, in clear and vivid form, of one out of what seem several simultaneously possible objects or trains of thought" (cited by Lynch, 2010). We used the Trail making test (TMT) (Partington & Leiter, 1949) to evaluate visual search speed and sustained attention. The selective attention was assessed using the Comprehensive Trail Making Test 3 (CTMT3, Reynolds, 2002) that is heavily influenced by resistance to distraction, cognitive flexibility or attentional set-shiftings. As a result, we found that the BLT significantly increased the mean MMSE score in 1.2 points. So, despite the short exposure (90 min, 5 days) we can conclude that the effects

were positive, agreeing with previous studies (Graf et al., 2001; Yamadera et al., 2000; Burns et al., 2009; Riemersma-Van Der Lek et al., 2008). We found, however, non-significant changes neither in Sustained nor Selective attention levels. In contrast, the Divided attention (Stroop, 1935; Golden, 1994; Parkin, 1999; Mackin, 2002), showed a sharp increase, from a score of 3.8 to 8.7 (Table IV). Several dimensions have been described for the attentional levels, graded from simple to complex: focalized, sustained, selective and divided, (Sohlberg and Mateer, 1987, 1989). Thus, it is of note that BLT only improved the most complex attentional level that, most likely, should have been the most deteriorated one.

4.4. Sleep

The results of the OSQ showed that the subjects had a poor sleep quality. An important factor further contributing to this result was, most likely, the extremely long duration of bedtime established as a norm in the residence (from 21.00 to 07.00, i.e., 600 min of total bed time) contrasting with 360 min of total sleep time reported for healthy, 60-70 years old people (Kurina et al, 2015; Wilckens et al, 2014). Considering that a normal sleep efficiency of 77.5% has been reported for old people (Dijk et al, 1999), the total bed time for healthy aged persons should average around ~465 min. Increasing the bedtime in aged people may decrease sleep drive, causing low sleep continuity and depth and may be even detrimental for cognition (Wilckens et al, 2014). In this way, the excess in total bed time may explain the poor results of the OSQ, both before and after BLT. In general, the main sleep disturbances recorded in elder are nocturnal insomnia and excessive diurnal sleepiness, in good coincidence with the goals of the OSQ. Previous reports of applying this questionnaire to old people observed a sleep satisfaction and diurnal insomnia indexes not too different from the ones we found here (Rubiño et al, 2017). So, the subjects of the present study may remain within the normal range. Although the BLT improved the sleep its quality continued being rather discrete with scores oscillating around 50% of the optimal for sleep satisfaction, nocturnal insomnia and diurnal hypersomnia. In spite of this, the effects of BLT were significant, increasing sleep satisfaction and decreasing nocturnal insomnia. However, the effects did not reach significance for diurnal hypersomnia.

These extremely long duration of the sleeping time may be aggravated by the low levels of light perceived during the light period and the rather high ones observed during sleeping time. Indeed, it is known that the frequent nocturnal awakenings cause further reductions in the low levels of melatonin secretion, aggravating their age-related low levels (Mishima, 1995) and causing additional impairments in the functional activity of the NSQ (Witting et. al., 1990; Moe et. al., 1995). On the other hand, it is known that in demented institutionalized elder, the cognitive deterioration is often accompanied of sleep disturbances (Pollak and Perlick, 1991) altogether causing further deteriorations in the capacity for daily activities and increasing the needs of specialized care (Yaffe et al. 2002). In fact, an increasing number of reports confirm the relationships between the organization of the sleep-wake rhythm and the decline in cognitive function (Jelicic, 2002; Blackwell, 2006; Carvalho-Bos, 2007; Cochrane et al., 2012).

4.5 Circadian rhythms

Aiming at simple and minimally invasive procedures, we recorded the peripheral (wrist) and not the central (core) temperature. It is known, however, that wrist temperature exhibits an inverse phase relation with core temperature and represents a non-invasive, robust and easy to register index of the circadian rhythms (MartinezNicolas, 2013; Ortiz-Tudela et al., 2010). Before BLT, the WT rhythm was rather weak (see figure 5, panel a, and table III). The BLT, thereafter, caused significant improvements in a majority of the rhythm parameters, including mesor, amplitude, inter-day stability (IS) intraday variability (IV), Rayleigh coefficient and circadian function index (CFI). Moreover, the BLT caused significant delays in the acrophase of the rhythm, a delay that was even higher in the third week. Thus, the BLT caused immediate effects in most of the parameters of the rhythm and, in many cases, the improvements appeared and/or persisted in the third week, being highly suggestive of delayed post-effects, modifying the time settings of the circadian clock.

Regarding the rhythm of activity (Table IV), the results were similar. Indeed, all parameters showed significant improvements, with the exception of the Interday Stability (IS) and the circadian function index (CFI) in which the changes lacked significance. As we found for WT, many effects persisted along the third week (mesor, amplitude, relative amplitude (RA) and Rayleigh coefficient), while the improvement in IV only was significant in the third week, altogether indicating that BLT may have effects that persist beyond the light therapy.

General discussion

We studied the effects of 90 min of BLT applied during morning time to institutionalized elder with mild-moderate cognitive impairment. The study was performed during three consecutive weeks. The first one was used to collect the basal data. The subjects received the light therapy during the second week and the third one was used to record the effects in cognitive variables and the eventual persistence of the effects.

We found that the application of BLT caused significant improvements in cognitive capabilities, in sleep quality and in most parameters of the circadian rhythms of peripheral temperature (as indicator of core temperature) and general activity. These results agree with previous ones in which the BLT improved the levels of arousal during waking (Campbell et al., 1995a), of sleep quality (Campbell et al., 1995b) and in the age-related cognitive disturbances (Campbell et al., 1995c; Fetveit et al. 2003; Gehrman and Ancoli-Israel, 2016; Van Someren, 2000)

It is well known that the capacity of the SCN clock to maintain the physiological synchrony is extremely sensitive to deficits in morning light (Minors et al., 1991; R ger et al., 2013), an effect that receive confirmation with the results of the present study. It

is also known that the circadian system shows significant age-related impairments (Ancoli-Israel, et al., 2002). Here, we observed that the BLT caused significant improvements in the rhythms of both body temperature and activity and counteracted the typical clock advance that normally appear in aged people (Hofman & Swaab, 2006; Iguchi et al., 1982; Skene & Swaab, 2003). It is worth to note that these effects were still significant one week after the application of the BLT, that is, the BLT caused a true resetting the SQN clock.

Although the period (τ) of the circadian rhythm basically depends on the timing of geophysical cycles (T), it also depends on external masking factors that add or subtract from the light effects, thereby reinforcing or blunting the efficiency of the clock (Martinez Nicolas et al., 2013; Weinert, and Waterhouse, 2007). Consequently, the low day-night difference in the light exposure previous to applying BLT was a factor that possibly contributed substantially to blunt the temperature and activity rhythms of the subjects and aggravated the described visual impairments and their presumably weak circadian system. Oppositely, the BLT must have activated the residual activity of the internal clock of the inmates causing significant improvements in the rhythms of temperature and activity.

It is believed that certain neurodegenerative processes such as the Alzheimer's disease (AD) can begin several years prior to the clinical diagnosis (Petersen et al., 1999; Petersen et al., 2009; Albert et al., 2011; Li et al., 2011; Cooper et al., 2015). Indeed, the MCI has been used to define a threshold for decline of memory as a pathological entity and is thought to represent a transitional state between normal ageing and AD (Grundman et al. 2004). In consequence, the need of research aiming at an early diagnosis of AD has been highlighted in several studies aiming at preventing and controlling the disease (Richard et al., 2012; Barnett et al., 2013) and to aid in the early diagnosis (Custodio et al., 2017). Regarding the present study, we may conclude that, after being exposed to BLT, the subjects with a preliminary diagnostic of MCI showed significant improvements in mental performance in a great majority of tests and, in consequence, the BLT could serve to delay the full development of AD.

It is known that the CD are important factors in the development of MCI (Tranah et al., 2011). Indeed, they affect the cognitive performances, alters the memory and the processing of information and drives the cognitive decline in elder subjects (Oosterman et al., 2009; Ancoli-Israel, 1997; Anderiesen, 2014; Terman, 2007; Hanford and Figueiro, 2012). Moreover, it is believed that, even in subjects with functional NSQ, an improper pattern of light exposure may lead to the development of dementia (Cardinali, 2010). Therefore, the subject's underexposure to natural light may be an important factor in their age-related mental disturbances and their reduced quality of life (Ito et al., 1999; Yamadera, 2000; Graf et al., 2001). These effects may be aggravated after considering that the visual system of elderly show structural and functional deficits in the absorption of short visible wavelengths (400–500 nm) (Najjar et al., 2014). In the same vein, the pupil diameter is decreased in aged persons (Charman, 2003; Yang et al., 2002). As a result, they would need light exposures ten times brighter to approach a circadian performance similar to that of young people (Turner & Mainster, 2008).

On the other hand, it should be noted that these results were observed after only five days of treatment. It seems reasonable thus, that increasing the period of the exposure to high intensity of, either artificial, or natural light, the improvements would have been much higher. Therefore, the results of these report add evidence to the usefulness of bright light, not only as therapeutic resource but, possibly, in the prevention of age-related dementias.

To end, the main result of the present report lies, first, in providing a unitary frame for understanding the causes of the age-related cognitive impairments and sleep. Altogether, the improper illumination, too low during wake time and excessive during sleep time, must have been responsible of the low quality of sleep and the impairments in circadian performance. These two factors must have contributed to impair the cognitive capabilities of the subjects. On the other hand, the present results confirm the benefits of BLT on the circadian organization, in sleep quality and in cognitive capabilities. To end, the present results stress the importance of illumination in institutions for aged people. Indeed, it is increasingly believed that light is an affordable, effective, and fast-acting therapeutic tool (Erren and Reiter, 2009; Wirz-Justice, 2005; Canellas et al, 2016).

References

- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... & Snyder, P. J. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment 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 & dementia*, 7(3), 270-279.
- Ancoli-Israel, S., Klauber, M. R., Jones, D. W., Kripke, D. F., Martin, J., Mason, W., ... & Fell, R. (1997). Variations in circadian rhythms of activity, sleep, and light exposure related to dementia in nursing-home patients. *Sleep*, 20(1), 18-23.
- Ancoli-Israel S., Gehrman P., Martin J.L., Shochat T., Marler M., Corey-Bloom J. & Levi L. (2003). Increased light exposure consolidates sleep and strengthens circadian rhythms in severe Alzheimer's disease patients. *Behavioral Sleep Medicine*, 1(1), 22-36.
- Anderiesen, H., Scherder, E. J., Goossens, R. H., & Sonneveld, M. H. (2014). A systematic review—physical activity in dementia: the influence of the nursing home environment. *Applied ergonomics*, 45(6), 1678-1686.
- Andrés, P., & Van der Linden, M. (2000). Age-related differences in supervisory attentional system functions. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 55(6), 373-380.
- Anthony, J. C., LeResche, L., Niaz, U., Von Korff, M. R., & Folstein, M. F. (1982). Limits of the 'Mini-Mental State' as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychological medicine*, 12(2), 397-408.

- Aries, M. B. C. (2005). Human lighting demands: healthy lighting in an office environment (pp. 0212-0212). Technische Universiteit Eindhoven, Faculteit Bouwkunde.
- Bakker, R., Iofel, Y., & Lachs, M. S. (2004). Lighting levels in the dwellings of homebound older adults. *Journal of Housing for the Elderly*, 18(2), 17-27.
- Barnett, J. H., Hachinski, V., & Blackwell, A. D. (2013). Cognitive health begins at conception: addressing dementia as a lifelong and preventable condition. *BMC medicine*, 11(1), 246.
- Blesa, R., Pujol, M., Aguilar, M., Santacruz, P., Bertran-Serra, I., Hernández, G., ... & NORMACODEM Group. (2001). Clinical validity of the 'mini-mental state' for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia*, 39(11), 1150-1157.
- Brouwer, A., Nguyen, H. T., Snoek, F. J., Raalte, D. H., Beekman, A. T. F., Moll, A. C., & Bremmer, M. A. (2017). Light therapy: is it safe for the eyes?. *Acta Psychiatrica Scandinavica*.
- Burns, A., Allen, H., Tomenson, B., Duignan, D., & Byrne, J. (2009). Bright light therapy for agitation in dementia: a randomized controlled trial. *International Psychogeriatrics*, 21(4), 711-721.
- Campbell, S. S., Dijk, D. J., Boulos, Z., Eastman, C. I., Lewy, A. J., & Terman, M. (1995a). Light treatment for sleep disorders: consensus report III. Alerting and activating effects. *Journal of biological rhythms*, 10(2), 129-132.
- Campbell, S. S., Dijk, D. J., Boulos, Z., Eastman, C. I., Lewy, A. J., & Terman, M. (1995b). Light treatment for sleep disorders: consensus report IV Sleep Phase and Duration. *Journal of biological rhythms*, 10(2), 135-147.
- Campbell, S. S., Terman, M., Lewy, A. J., Dijk, D. J., Eastman, C. I., & Boulos, Z. (1995c). Light treatment for sleep disorders: consensus report V. Age-related disturbances. *Journal of biological rhythms*, 10(2), 151-154.
- Cardinali, D.P., Furio, A.M., & Brusco, L.I. (2010). Clinical aspects of melatonin intervention in Alzheimer's disease progression. *Current Neuropharmacology*, 3(8), 218-227.
- 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. *American Journal Geriatrics and Psychiatry*, 15, 92-100.
- Charman, W. N., & Chateau, N. (2003). The prospects for super - acuity: limits to visual performance after correction of monochromatic ocular aberration. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 23(6), 479-493.
- Cochrane, A., Robertson, I. H., & Coogan, A. N. (2012). Association between circadian rhythms, sleep and cognitive impairment in healthy older adults: an actigraphic study. *Journal of neural transmission*, 119(10), 1233-1239.
- Cooper, C., Sommerlad, A., Lyketsos, C. G., & Livingston, G. (2015). Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 172(4), 323-334.

Creavin, S. T., Wisniewski, S., Noel-Storr, A. H., Trevelyan, C. M., Hampton, T., Rayment, D., ... & Patel, A. S. (2016). Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev*, 1.

Crum, R. M., Anthony, J. C., Bassett, S. S., & Folstein, M. F. (1993). Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *Jama*, 269(18), 2386-2391.

Custodio, N., Becerra-Becerra, Y., Alva-Díaz, C., Montesinos, R., Lira, D., Herrera-Pérez, E., ... & Castro-Suárez, S. (2017). Validación y precisión de la escala de deterioro global (GDS) para establecer severidad de demencia en una población de Lima. *Ces Medicina*, 31(1), 14-26.

Czeisler, C. A., Allan, J. S., Strogatz, S. H., Ronda, J. M., Sanchez, R., Rios, C. D., ... & Kronauer, R. E. (1986). Bright light resets the human circadian pacemaker independent of the timing of the sleep-wake cycle. *Science*, 233(4764), 667-671.

Díez-Noguera, A. (2006). Representación gráfica y análisis de datos en Cronobiología. In Madrid, J.A. y Rol de Lama, M.A. (eds.). *Cronobiología básica y clínica*. Madrid: Editec@red SL, 102–107.

Dijk, D. J., Duffy, J. F., Riel, E., Shanahan, T. L., & Czeisler, C. A. (1999). Ageing and the circadian and homeostatic regulation of human sleep during forced desynchrony of rest, melatonin and temperature rhythms. *The Journal of physiology*, 516(2), 611-627.

Dowling, G. A., Burr, R. L., Van Someren, E. J., Hubbard, E. M., Luxenberg, J. S., Mastick, J., & Cooper, B. A. (2008). Melatonin and Bright - Light Treatment for Rest-Activity Disruption in Institutionalized Patients with Alzheimer's Disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(2), 239-246.

del Ser Quijano, T., de Yébenes, M. J. G., Sánchez, F. S., Payo, B. F., Laso, Á. R., Martínez, M. P. B., & Puime, Á. O. (2004). Evaluación cognitiva del anciano. Datos normativos de una muestra poblacional española de más de 70 años. *Medicina clínica*, 122(19), 727-740.

Du, C., Hu, R., Csernansky, C. A., Hsu, C. Y., & Choi, D. W. (1996). Very delayed infarction after mild focal cerebral ischemia: a role for apoptosis?. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 16(2), 195-201.

Eisdorfer, C., & Cohen, D. (1992). An empirical evaluation of the Global Deterioration Scale for staging Alzheimer's disease. *The American journal of psychiatry*, 149(2), 190.

Erren, T. C., & Reiter, R. J. (2009). Defining chronodisruption. *Journal of pineal research*, 46(3), 245-247.

Flicker, C., Ferris, S. H., & Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly predictors of dementia. *Neurology*, 41(7), 1006-1006.

Folstein, M.F., Folstein, S.E., & Mchugh P.R. (1975). Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.

- Franssen, E. H., Reisberg, B., Kluger, A., Sinaiko, E., & Boja, C. (1991). Cognition-independent neurologic symptoms in normal aging and probable Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 48(2), 148-154.
- García, J., González, G., Portilla, M.P., Saíz Martínez, P.A., Bascarán Fernández, M.T., Iglesias Álvarez, C. & Fernández Domínguez, J.M (2000). Propiedades psicométricas del cuestionario Oviedo de sueño. *Psicothema*, 12(1):107-12.
- Golden, J.C. (1994). Stroop. Test de colores y palabras. Manual. Madrid: TEA.
- Gooley, J. J., Rajaratnam, S. M., Brainard, G. C., Kronauer, R. E., Czeisler, C. A., & Lockley, S. W. (2010). Spectral responses of the human circadian system depend on the irradiance and duration of exposure to light. *Science translational medicine*, 2(31), 31ra33-31ra33.
- Graf, A., Wallner, C., Schubert, V., Willeit, M., Wolfgang, Wlk; Fischer, P., Siegfried, K., & Neumeister, A. (2001). The Effects of Light Therapy on Mini-Mental State Examination Scores in Demented Patients. *Biological Psychiatry*, 50, 725-727.
- Grundman, M., Petersen, R. C., Ferris, S. H., Thomas, R. G., Aisen, P. S., Bennett, D. A., ... & Kaye, J. (2004). Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Archives of neurology*, 61(1), 59-66.
- Haffen E. (2009). Measuring circadian rhythms. *Encephale*, 35,63–S67.
- 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.
- Hofman, M. A., & Swaab, D. F. (2006). Living by the clock: the circadian pacemaker in older people. *Ageing research reviews*, 5(1), 33-51.
- IGUCHI, H., Kato, K. I., & IBAYASHI, H. (1982). Age-dependent reduction in serum melatonin concentrations in healthy human subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 55(1), 27-29.
- Ito, T., Yamadera, H., Ito, R. & Endo, S. (1999). Effects of bright light on cognitive disturbances in Alzheimer-type dementia. *Nippon Ika Daigaku Zasshi* 1999, 66:229–238. *Journal of Neuroscience*, 16, 491-500.
- Khalsa, S. B. S., Jewett, M. E., Cajochen, C., & Czeisler, C. A. (2003). A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *The Journal of physiology*, 549(3), 945-952.
- Kukull, W. A., Larson, E. B., Teri, L., Bowen, J., McCormick, W., & Pfanschmidt, M. L. (1994). The Mini-Mental State Examination score and the clinical diagnosis of dementia. *Journal of clinical epidemiology*, 47(9), 1061-1067.
- Kurina, L. M., Thisted, R. A., Chen, J. H., McClintock, M. K., Waite, L. J., & Lauderdale, D. S. (2015). Actigraphic sleep characteristics among older Americans. *Sleep Health: Journal of the National Sleep Foundation*, 1(4), 285-292.

- Lewy, A. J. (1983). Effects of light on human melatonin production and the human circadian system. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 7(4-6), 551-556.
- Lewy, A. J., Sack, R. A., & Singer, C. L. (1984). Assessment and treatment of chronobiologic disorders using plasma melatonin levels and bright light exposure: the clock-gate model and the phase response curve. *Psychopharmacology bulletin*, 20(3), 561-565.
- Li, G., Wang, L. Y., Shofer, J. B., Thompson, M. L., Peskind, E. R., McCormick, W., ... & Larson, E. B. (2011). Temporal relationship between depression and dementia: findings from a large community-based 15-year follow-up study. *Archives of general psychiatry*, 68(9), 970-977.
- Llinàs-Reglà, J., Vilalta-Franch, J., López-Pousa, S., Calvó-Perxas, L., Torrents Rodas, D., y Garre-Olmo, J. (2017). The Trail Making Test: Asociación con otras medidas neuropsicológicas y valores normativos para adultos mayores de 55 años de una muestra basada en la población de habla hispana. *Assessment*, 24 (2), 183-196.
- Luik, A. I., Zuurbier, L. A., Hofman, A., Van Someren, E. J., & Tiemeier, H. (2013). Stability and fragmentation of the activity rhythm across the sleep-wake cycle: the importance of age, lifestyle, and mental health. *Chronobiology international*, 30(10), 1223-1230.
- 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.
- Martínez-Nicolás, A., Ortiz-Tudela, E., Rolde Lama, M.A. & Madrid, J.A. (2013). Influencia de la exposición a la luz sobre el sistema circadiano. *Vigilia y Sueño*, 25(1): 24-38.
- Minors, D. S., Waterhouse, J. M., & Wirz-Justice, A. (1991). A human phase-response curve to light. *Neuroscience letters*, 133(1), 36-40.
- Mishima, K., Okawa, M., Hishikawa, Y., Hozumi, S., Hori, H., & Takahashi, K. (1994). Morning bright light therapy for sleep and behavior disorders in elderly patients with dementia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89(1), 1-7.
- Mishima, K., Tozawa, T., Satoh, K., Saitoh, H., & Mishima, Y. (2005). The 3111T/C polymorphism of hClock is associated with evening preference and delayed sleep timing in a Japanese population sample. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 133(1), 101-104.
- Mitchell, A. J., & Shiri - Feshki, M. (2009). Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia - meta - analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119(4), 252-265.
- Murphy, P. J., & Campbell, S. S. (1996). Physiology of the circadian system in animals and humans. *Journal of clinical Neurophysiology*, 13(1), 2-16.
- Najjar, R. P., Chiquet, C., Teikari, P., Cornut, P. L., Claustrat, B., Denis, P., ... & Gronfier, C. (2014). Aging of non-visual spectral sensitivity to light in humans: compensatory mechanisms?. *PLoS One*, 9(1), e85837.
- Oosterman, J.M., Van Someren, E.J., Vogels, R.L.B. Van Harten, B. & Scherder, E.A.J. (2009). Fragmentation of the rest-activity rhythm correlates with age-related cognitive deficits. *Journal of Sleep Research*, 18, 129-135.

- Ortiz-Tudela E., Martínez-Nicolás 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 Comput Biology*, 6(11).
- Partington, J. & Leiter, R. (1949). Partington's pathways test. *Psychological Service Center bulletin*, 1, 11-20.
- Peña-Casanova, J., Blesa, R., Aguilar, M., Gramunt-Fombuena, N., Gómez-Ansón, B., Oliva, R., ... & Martínez-Parra, C. (2009). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Methods and sample characteristics. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 307-319.
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnick, R.J., Tangalos, E.G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56, 303-308.
- Petersen, R.C., Doody, A., Mohs, R.C., Morris, P.V., Rabins, K., Ritchie, M., Rossor L.T., y Winblad B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58, 1985-1992.
- Petersen, R., Rosebud, O.R., Roberts, M.B., Knopman, D.S., Boeve, B.F., Geda, Y.E., Ivnik, R.J, Smith, G.E. & Clifford, J.R. (2009). Mild Cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 66 (12), 1447-1455.
- Rea, M. S., Figueiro, M. G., & Bullough, J. D. (2002). Circadian photobiology: an emerging framework for lighting practice and research. *Lighting research & technology*, 34(3), 177-187.
- Reisberg, B. et al. (1982). The global deterioration scale for assessment of priarydegenerativdementia. *American Journal Psychiatry*, 139(9), 1136-1139.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., Anand, R., de LEON, M. J., Schneck, M. K., Buttinger, C., & Borenstein, J. (1984). Functional staging of dementia of the Alzheimer type. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 435(1), 481-483.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., De Leon, M. J., & Crook, T. (1985). Age-associated cognitive decline and Alzheimer's disease: Implications for assessment and treatment. *Thresholds in aging*, 255-292.
- Reiter, R. J., Tan, D. X., Sanchez-Barcelo, E., Mediavilla, M. D., Gitto, E., & Korkmaz, A. (2011). Circadian mechanisms in the regulation of melatonin synthesis: disruption with light at night and the pathophysiological consequences. *J Exp Integr Med*, 1(1), 13-22.
- Reiter, R. J., Liu, X., Manchester, L. C., Rosales-Corral, S. A., Tan, D. X., & Pérez, J. A. M. (2013). Processes underlying chronodisruption and their proposed association with illness. In *Chronobiology and Obesity* (pp. 55-73). Springer New York.
- Remé, C. E., Rol, P., Grothmann, K., Kaase, H., & Terman, M. (1996). Bright light therapy in focus: lamp emission spectra and ocular safety. *Technology and Health Care*, 4(4), 403-413.
- Rentz, D., Milchalska, K. & Faust, R. (2001). Predicting mild cognitive impairment in high-functioning elders. *Neurology*, 56 (suppl 3), A71.
- Reynolds, C.R. (2002). Comprehensive trail making test (CTMT), PRO-ED, Inc., Austin, TX.

- Richard, E., Andrieu, S., Solomon, A., Mangialasche, F., Ahtiluoto, S., van Charante, E. P. M., ... & van Gool, W. A. (2012). Methodological challenges in designing dementia prevention trials—the European Dementia Prevention Initiative (EDPI). *Journal of the neurological sciences*, 322(1-2), 64-70.
- Riemersma-van der Lek, R.F., Sawaab, D.F. & Twisk, J.H. (2008). Effect of Bright Light and Melatonin on Cognitive and Noncognitive Function in Elderly Residents of Group Care Facilities. *Journal of the American Medical Association*, 299(22), 2642-2655.
- Rogers, W. (2002). Atención y envejecimiento. En D. Park y N. Schwarz (Coords.), *Envejecimiento cognitivo*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- 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.
- Rüger, M., St Hilaire, M. A., Brainard, G. C., Khalsa, S. B. S., Kronauer, R. E., Czeisler, C. A., & Lockley, S. W. (2013). Human phase response curve to a single 6.5 h pulse of short - wavelength light. *The Journal of physiology*, 591(1), 353-363.
- Salthouse, T.A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, 103, 403-428.
- Skene, D. J., & Swaab, D. F. (2003). Melatonin rhythmicity: effect of age and Alzheimer's disease. *Experimental gerontology*, 38(1-2), 199-206.
- Sloane, P. D., Figueiro, M., & Cohen, L. (2008). Light as therapy for sleep disorders and depression in older adults. *Clinical geriatrics*, 16(3), 25.
- Sörensen, S., & Brunnström, G. (1995). Quality of light and quality of life: an intervention study among older people. *International Journal of Lighting Research and Technology*, 27(2), 113-118.
- Sohlberg M.M. & Mateer, C.A. (1987). Effectiveness of an attention-training program. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 9, 117-30.
- Sohlberg, M. M., & Mateer, C. A. (1989). *Introduction to cognitive rehabilitation: Theory and practice*. Guilford Press.
- SPSS, I. (2011). *IBM SPSS statistics for Windows, version 20.0*. New York: IBM Corp.
- SPSS, I. (2011). *IBM SPSS statistics base 20*. Chicago, IL: SPSS Inc.
- Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643 - 662.
- Terman, M., & Terman, J. S. (2005). Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. *CNS spectrums*, 10(8), 647-663.
- Tumer, P.L. & Mainster, M.A. (2008). Circadian photoreception: ageing and the eye's important role in systemic health. *British Journal of Ophthalmology*, 92, 1439-1444.
- Tomaszewski Farias, S., Cahn-Weiner, D. A., Harvey, D. J., Reed, B. R., Mungas, D., Kramer, J. H., & Chui, H. (2009). Longitudinal changes in memory and executive functioning are

associated with longitudinal change in instrumental activities of daily living in older adults. *The Clinical Neuropsychologist*, 23(3), 446-461.

Tombaugh, T. N., & McIntyre, N. J. (1992). The mini - mental state examination: a comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40(9), 922-935.

Touitou, Y., & Haus, E. (2000). Alterations with aging of the endocrine and neuroendocrine circadian system in humans. *Chronobiology international*, 17(3), 369-390.

Trahan, D.E., Goethe, K.E. & Larrabee, G.J. (1989). An examination of verbal supraspan in normal adults and patients with head trauma or unilateral cerebrovascular accident. *Neuropsychology*, 3, 81-90.

Van Someren E.J.W., Hagebeuk E.E.O., Lijzenga C., et al. (1996): Circadian rest-activity rhythm disturbances in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 40:259-270.

Van Someren, E. J., Swaab, D. F., Colenda, C. C., Cohen, W., McCall, W. V., & Rosenquist, P. B. (1999). Bright light therapy: improved sensitivity to its effects on rest-activity rhythms in Alzheimer patients by application of nonparametric methods. *Chronobiology international*, 16(4), 505-518.

Vega, J. L., & Bueno, B. (1995). *Desarrollo adulto y envejecimiento*. Madrid: Síntesis Psicología.

Wechsler, D. (1945). A standardized memory scale for clinical use. *Journal of Psychology*, 19, 87-95.

Wechsler, D., Coalson, D. L., & Raiford, S. E. (1997). *WAIS-III: Wechsler adult intelligence scale*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.

Weinert, D., & Waterhouse, J. (2007). The circadian rhythm of core temperature: effects of physical activity and aging. *Physiology & behavior*, 90(2-3), 246-256.

Wilckens, K. A., Woo, S. G., Kirk, A. R., Erickson, K. I., & Wheeler, M. E. (2014). Role of sleep continuity and total sleep time in executive function across the adult lifespan. *Psychology and aging*, 29(3), 658.

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.

Yamadera, H., Ito, T., Suzuki, H., Asayama, K., Ito, R., & Endo, S. (2000). Effects of bright light on cognitive and sleep - wake (circadian) rhythm disturbances in Alzheimer - type dementia. *Psychiatry and clinical Neurosciences*, 54(3), 352-353.

Yang, Y., Thompson, K., & Burns, S. A. (2002). Pupil location under mesopic, photopic, and pharmacologically dilated conditions. *Investigative ophthalmology & visual science*, 43(7), 2508