

Enfermedad de Alzheimer - terapias farmacológicas y no farmacológicas para los síntomas cognitivos y funcionales

TED EPPERLY, MD, Residencia de Medicina Familiar de Idaho, Boise, Idaho

MEGAN A. DUNAY, MD, MPH, y JACK L. BOICE, MD, Centro Médico de Asuntos de Veteranos de Boise, Boise, Idaho

Am Fam Médico. 2017 15 de junio; 95 (12): 771-778.

<https://www.aafp.org/afp/2017/0615/p771.html#ref-list-1>

- ▶ Editorial relacionado: [Cuidado de la demencia: algo más que medicamentos recetados](#)
- ▶ Carta relacionada : [Prescripción de inhibidores de la colinesterasa para la enfermedad de Alzheimer: el momento es importante](#)

Divulgación del autor: Sin afiliaciones financieras relevantes.

La enfermedad de Alzheimer comprende un síndrome de deterioro cognitivo y funcional progresivo. Los tratamientos deben dirigirse a los síntomas cognitivos y funcionales. Los inhibidores de la colinesterasa, la memantina y una combinación de un inhibidor de la colinesterasa y la memantina han producido retrasos estadísticamente significativos pero clínicamente pequeños en varios dominios del deterioro cognitivo y funcional en pacientes seleccionados con enfermedad de Alzheimer. Se ha demostrado que la vitamina E retrasa el deterioro funcional en pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada, especialmente cuando se toma en combinación con un inhibidor de la colinesterasa. Los programas estructurados de ejercicio físico mejoran la función física y reducen las tasas de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a grave.

La demencia es un síndrome heterogéneo que resulta en un deterioro en al menos un dominio cognitivo lo suficientemente grave como para limitar el funcionamiento diario.¹ Las etiologías más comunes de la demencia en los países desarrollados son la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular, la demencia mixta (en la que los síntomas surgen de una combinación de múltiples etiologías, con mayor frecuencia la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular), la demencia con cuerpos de Lewy/la demencia por enfermedad de Parkinson y la demencia frontotemporal. demencia.²⁻⁵

LO NUEVO EN ESTE TEMA: ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Un ensayo controlado aleatorizado de 2014 en veteranos con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada que ya estaban recibiendo un inhibidor de la colinesterasa encontró que la vitamina E desaceleró el deterioro del estado funcional (3.15 puntos menos que el placebo en una escala de evaluación de 78 puntos durante 4 años), con un retraso en Progresión de unos 6 meses.

Un metanálisis Cochrane de 2012 de 15 ensayos controlados aleatorios concluyó que los programas de estimulación cognitiva son beneficiosos para el mantenimiento de la función cognitiva y la calidad de vida autoinformada en pacientes con demencia leve a moderada por la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, las técnicas de estimulación cognitiva son muy variables y carecen de estandarización, y no se observaron efectos sobre el estado funcional, el comportamiento o el estado de ánimo.

RECOMENDACIONES CLAVE PARA LA PRÁCTICA

<i>Recomendación clínica</i>	<i>Calificación de evidencia</i>	<i>Referencias</i>
Los inhibidores de la colinesterasa, incluido donepezil (Aricept, 5 a 10 mg por día), galantamina (Razadyne, al menos 16 mg por día) o rivastigmina (Exelon, 6 a 12 mg por día por vía oral o 9,5 mg por día por vía transdérmica), deben ser considerado para el tratamiento del deterioro cognitivo y funcional en pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada.	A	11–15
Se debe considerar la memantina (Namenda, 20 mg por día) para el tratamiento del deterioro cognitivo y funcional en pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave.	A	16–21
Se debe considerar la adición de memantina para el tratamiento de los síntomas cognitivos y funcionales en pacientes con enfermedad de Alzheimer	B	19 , 20

Recomendación clínica	Calificación de evidencia	Referencias
de moderada a grave o demencia mixta que ya están recibiendo un inhibidor de la colinesterasa.		
Se debe considerar la adición de vitamina E (2000 UI por día) para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderada en pacientes que ya están recibiendo un inhibidor de la colinesterasa.	B	22
Se debe recomendar un programa estructurado de ejercicio físico a los pacientes con enfermedad de Alzheimer de cualquier gravedad.	A	32–36
Los programas de estimulación cognitiva deben recomendarse para pacientes con deterioro cognitivo de leve a moderado.	B	37

A = evidencia consistente, de buena calidad y orientada al paciente; B = evidencia inconsistente o de calidad limitada orientada al paciente; C = consenso, evidencia orientada a la enfermedad, práctica habitual, opinión de expertos o serie de casos. Para obtener información sobre el sistema de clasificación de pruebas SORT, visite <https://www.aafp.org/afpsort>.

MEJORES PRÁCTICAS EN MEDICINA GERIÁTRICA: RECOMENDACIONES DE LA CAMPAÑA CHOOSING WISELY

Recomendación	Organización patrocinadora
No prescriba inhibidores de la colinesterasa para la demencia sin una evaluación periódica de los beneficios cognitivos percibidos y los efectos gastrointestinales adversos.	Sociedad Americana de Geriatría

Fuente: Para obtener más información sobre la campaña Choosing Wisely, consulte <http://www.choosingwisely.org>. Para ver citas de apoyo y buscar recomendaciones de Choosing Wisely relevantes para la atención primaria, consulte <https://www.aafp.org/afp/recommendations/search.htm>.

Esta revisión se centrará en el tratamiento de los síntomas cognitivos y funcionales de la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer. Una revisión anterior discutió el manejo de los trastornos del comportamiento en la demencia (<https://www.aafp.org/afp/2016/0815/p276.html>).⁶

Evaluación

La enfermedad de Alzheimer existe en un espectro de leve a grave, y la evidencia de la efectividad de los tratamientos varía según la gravedad.^{4,5,7,8} El declive progresivo de la función física, social y ejecutiva acompaña al declive cognitivo progresivo, y la gravedad del síndrome se basa en las medidas de la función cognitiva y el estado funcional diario.

La función cognitiva se puede evaluar utilizando instrumentos breves de evaluación cognitiva, como el Examen de estado mental de la Universidad de Saint Louis (<http://aging.slu.edu/index.php?page=saint-louis-university-mental-status-slums-exam>), el Mini-Examen del Estado Mental (que ahora requiere una tarifa), o la Evaluación Cognitiva de Montreal.⁹ El estado funcional se evalúa mejor con preguntas sobre actividades de la vida diaria (AVD, p. ej., bañarse, vestirse, alimentarse, ir al baño) y AVD instrumentales (p. ej., usar el teléfono, comprar y preparar alimentos, limpieza, administración de medicamentos, finanzas y transporte). También se pueden utilizar herramientas estandarizadas para evaluar el estado funcional, como la escala de actividades de la vida diaria de Bristol, el índice de Barthel o la medida de independencia funcional. Sin embargo, estas herramientas son menos prácticas en los encuentros clínicos que un historial del estado funcional basado en las AVD y las AVD instrumentales.²

Además de su uso en el momento del diagnóstico, las medidas estandarizadas de cognición y función son útiles en la evaluación periódica de pacientes en tratamiento por demencia.

Farmacoterapia para síntomas cognitivos y funcionales

[La Tabla 1](#) resume los tratamientos farmacológicos para la enfermedad de Alzheimer, incluidos los inhibidores de la colinesterasa, la memantina (Namenda) y la vitamina E, y describe los programas de titulación y los efectos adversos de cada medicamento. No existen terapias curativas para la enfermedad de Alzheimer y otras etiologías comunes de demencia. El objetivo de las terapias farmacológicas actuales es retrasar la progresión de los síntomas del deterioro neurocognitivo y físico.

Tabla 1. **Terapias farmacológicas para el manejo de la enfermedad de Alzheimer**

Medicamento	Dosis típica	Costo *	Efectos adversos
Inhibidores de la colinesterasa			
Donepezilo (Aricept)	5 mg por vía oral a la hora de acostarse durante 4 a 6 semanas, luego 10 mg por vía oral a la hora de acostarse; puede aumentar a 23 mg al acostarse después de 3 semanas con una dosis de 10 mg	\$11 (\$512) por 30 tabletas de 10 mg	Bloqueo auriculoventricular, disminución del apetito, diarrea, mareos, dolor de cabeza, hipertensión, náuseas, síncope, torsades de pointes, vómitos, pérdida de peso
Galantamina (Razadyne)	Liberación inmediata: 4 mg por vía oral 2 veces al día durante 4 semanas, luego aumente a 8 mg 2 veces al día durante 4 semanas, luego 12 mg 2 veces al día Liberación prolongada: 8 mg por vía oral por día durante 4 semanas, luego aumente a 16 mg por día durante 4 semanas, luego 24 mg por día	\$78 (\$335) por 60 tabletas de liberación inmediata de 12 mg; \$43 (\$335) por 30 cápsulas de liberación prolongada de 24 mg	Bloqueo auriculoventricular, disminución del apetito, diarrea, mareos, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, pérdida de peso
Rivastigmina (Exelon)	Para la enfermedad de Alzheimer: 1,5 mg por vía oral 2 veces al día durante 2 semanas, luego aumente cada dosis en incrementos de 1,5 mg cada 2 semanas según lo tolere hasta la dosis máxima de 12 mg al día Para la demencia por enfermedad de Parkinson: 1,5 mg por vía oral 2 veces al día durante 4 semanas, luego aumente cada dosis en incrementos de 1,5 mg cada 4 semanas según lo tolere hasta la dosis máxima de 12 mg al día Parche transdérmico (para la enfermedad de Alzheimer y la demencia por enfermedad de Parkinson): parche de 4,6 mg cada 24 horas durante 4 semanas, luego parche de 9,5 mg cada 24 horas durante 4 semanas, luego parche de 13,3 mg cada 24 horas†	\$81 (\$359) por 60 cápsulas de 6 mg; \$198 (\$611) por 30 parches de 13.3 mg	Dolor abdominal, fibrilación auricular, bloqueo auriculoventricular, disminución del apetito, diarrea, mareos, dolor de cabeza, infarto de miocardio, náuseas, vómitos
Antagonista del receptor de N -metil - D -ASPARTATO			
Memantina (Namenda)	Liberación inmediata: 5 mg por vía oral al día durante 1 semana, luego 5 mg 2 veces al día durante 1 semana, luego 10 mg todas las	\$23 (\$422) por 60 tabletas de liberación	Confusión, estreñimiento, diarrea, mareos, vómitos; raramente, evento

Medicamento	Dosis típica	Costo *	Efectos adversos
	mañanas y 5 mg todas las noches durante 1 semana, luego 10 mg 2 veces al día	inmediata de 10 mg 2 mg	cerebrovascular o lesión renal aguda
	Liberación prolongada (aprobada pero aún no disponible): 7 mg por vía oral por día durante 1 semana, luego aumente en incrementos de 7 mg cada semana hasta alcanzar la dosis objetivo de 28 mg por día		
Medicamento combinado y vitamina E.			
Memantina/donepezilo (Namzaric)	7 mg/10 mg por vía oral a la hora de acostarse durante 4 semanas, luego aumente en 7 mg/10 mg cada semana según lo tolere hasta alcanzar la dosis objetivo de 28 mg/10 mg cada noche	No disponible en forma genérica (\$412) para 30 cápsulas de 28 mg/10 mg	Disminución del apetito, diarrea, bloqueo cardíaco, síncope, vómitos
vitamina e	1.000 UI por vía oral 2 veces al día	\$10 por 90 cápsulas blandas	Hemorragia (incluyendo cerebral); puede aumentar la mortalidad por todas las causas

*— Costo minorista estimado basado en los precios obtenidos en <http://www.goodrx.com> y <http://www.walgreens.com> (consultado el 26 de enero de 2017). Precio genérico listado primero; marca entre paréntesis .

†— Cuando cambie de administración oral a transdérmica, si la dosis diaria total de galantamina es inferior a 6 mg, use un parche de 4,6 mg. Si la dosis diaria total es de 6 a 12 mg, use un parche de 9,5 mg .

INHIBIDORES DE COLINESTERASA

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer, así como aquellos con demencia vascular y con cuerpos de Lewy, tienen una función colinérgica cerebral reducida, lo que está implicado en las pérdidas cognitivas.¹⁰ Los inhibidores de la colinesterasa se unen de manera reversible a la colinesterasa, la enzima responsable de la degradación de la acetilcolina dentro de la hendidura sináptica, lo que aumenta la transmisión colinérgica entre las neuronas.

Hay tres inhibidores de la colinesterasa comúnmente recetados: donepezilo (Aricept), galantamina (Razadyne) y rivastigmina (Exelon). Los ensayos controlados aleatorios (ECA) de estos agentes han demostrado cierta evidencia de beneficio sobre el estado cognitivo y funcional en personas con enfermedad de Alzheimer, aunque estos beneficios tienden a tener una importancia clínica menor.¹¹⁻¹⁵ Por ejemplo, un RCT patrocinado por una compañía farmacéutica de 24 semanas mostró una mejora pequeña pero estadísticamente significativa en las puntuaciones cognitivas y el estado funcional en pacientes con enfermedad de Alzheimer que fueron tratados con donepezilo.¹¹ Sin embargo, el beneficio cognitivo medio con dosis de 5 mg y 10 mg fue solo de 2,5 y 2,9 puntos, respectivamente, en una escala de 70 puntos. Estos efectos no persistieron después de un período de lavado después de la interrupción del tratamiento, lo que confirmó que el donepezilo no es un tratamiento modificador de la enfermedad.

De manera similar, en un ECA posterior no patrocinado por la industria de donepezilo, se demostró una mejora cognitiva pequeña pero estadísticamente significativa en las puntuaciones del Mini-Mental State Examination (mejora de 0,8 puntos en la escala de 30 puntos) después de dos años de tratamiento con 5 o 10 mg de donepezilo en comparación con placebo.¹² Sin embargo, no hubo beneficios en las tasas de institucionalización o progresión de la discapacidad después de al menos tres años de terapia.

Las disparidades en los criterios de inclusión y exclusión de pacientes pueden explicar las diferencias menores entre los resultados de estos dos ensayos. En ambos casos, sin embargo, los cambios estadísticamente significativos en las puntuaciones de la escala de calificación probablemente no sean clínicamente significativos.

Una revisión Cochrane de 2004 demostró una mejoría en la función global y los síntomas cognitivos (cuatro puntos en una escala de 70 puntos) en pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada que recibieron al menos 16 mg de

galantamina por día durante al menos seis meses. ¹⁵ Una revisión Cochrane de 2006 demostró beneficios en la función cognitiva (dos o tres puntos en una escala de 70 puntos), AVD y comportamiento en pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada que fueron tratados con donepezilo durante 12, 24 o 52 semanas. ¹³ Una revisión Cochrane de 2015 también demostró mejoras estadísticamente significativas pero pequeñas en la función cognitiva y las AVD después de seis meses de tratamiento con rivastigmina. ¹⁴

En general, los pequeños efectos beneficiosos en las puntuaciones funcionales y/o cognitivas no se han traducido en beneficios consistentes en los resultados orientados al paciente, como la calidad de vida o la institucionalización calificada por el paciente. ¹¹⁻¹⁵ Muchos expertos en el cuidado de la demencia usan inhibidores de la colinesterasa para mejorar temporalmente el rendimiento cognitivo y funcional en pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada, pero falta evidencia de un beneficio clínicamente significativo. Además, no hay ensayos directos publicados que comparen los diversos inhibidores de la colinesterasa.

MEMANTINA

La memantina es un antagonista parcial del receptor de N - metil - D -aspartato (NMDA) que se cree que ejerce un efecto protector sobre las neuronas corticales y del hipocampo al limitar la excitación glutamatérgica dañina en el receptor de NMDA. La memantina fue aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. en 2003 y es el único fármaco de su clase.

La memantina se ha estudiado en pacientes con enfermedad de Alzheimer, demencia vascular y demencia mixta. Los ECA que comparan memantina con placebo generalmente demuestran beneficios en la cognición, el estado general y el estado funcional en personas con demencia de moderada a grave, aunque los beneficios son pequeños y no se observan de manera consistente en aquellos con enfermedad menos grave. ¹⁶⁻²¹ Por ejemplo, un RCT de 28 semanas mostró puntajes más bajos de gravedad de la demencia evaluados por médicos y puntajes más altos del estado funcional en personas con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave que recibieron memantina (10 mg dos veces al día) en comparación con quienes recibieron placebo. ^{dieciséis} Este ensayo es significativo porque más pacientes en el grupo de control interrumpieron el estudio debido a los efectos adversos. Los pacientes que reciben memantina generalmente reportan pocos efectos adversos. ¹⁶⁻²¹

Una revisión Cochrane de 2006 de estudios que evaluaron la memantina en personas con demencia concluyó que había un beneficio pequeño pero estadísticamente significativo a los seis meses en las personas con demencia de moderada a grave, incluida la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer, pero no en las personas con una enfermedad más leve. ²¹ Sin embargo, al igual que con los estudios sobre los inhibidores de la colinesterasa, la magnitud del beneficio fue pequeña: 2,97 puntos en una escala de evaluación cognitiva de 100 puntos, 1,27 puntos en una escala de AVD de 54 puntos y 2,76 puntos en una escala de comportamiento de 144 puntos.

Dado el beneficio clínico, aunque pequeño, y la tolerabilidad de la memantina, es una opción razonable para su uso en el tratamiento de los síntomas cognitivos y funcionales en pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

Cada vez hay más pruebas que describen el uso concomitante de inhibidores de la colinesterasa y memantina en pacientes con demencia de moderada a grave, incluida la enfermedad de Alzheimer y la demencia mixta. Por ejemplo, un RCT de 2014 demostró pequeños aumentos en los puntajes cognitivos, puntajes de ADL, puntajes de resultados globales y puntajes conductuales entre personas con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave que recibieron donepezil/memantina (Namzaric) en comparación con quienes recibieron donepezil más placebo. ²² Aunque los cambios en las puntuaciones alcanzaron los umbrales de importancia clínica, fueron muy pequeños (mejoría de 3,4 puntos en una escala de 100 puntos). Un ECA posterior que comparó memantina con placebo en pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada que ya estaban recibiendo un inhibidor de la colinesterasa no mostró diferencias en los resultados entre los grupos. ²³

Muchos expertos en el cuidado de la demencia tratan a los pacientes con demencia de moderada a grave debido a la enfermedad de Alzheimer con memantina además de un inhibidor de la colinesterasa. Este enfoque es razonable, dada la tolerabilidad de la memantina y la falta de otros tratamientos beneficiosos para el deterioro cognitivo y funcional. Sin embargo, los médicos deben tener cuidado al sacar conclusiones sobre los beneficios clínicamente significativos de mejoras pequeñas pero estadísticamente significativas en una población de estudio ideal.

VITAMINA E

Se ha planteado la hipótesis de que la vitamina E (alfa tocoferol) ejerce un efecto protector sobre las neuronas corticales en pacientes con demencia a través de sus propiedades antioxidantes. Los datos de múltiples ECA sugieren beneficios en pacientes con demencia leve a moderada debido a la enfermedad de Alzheimer que recibieron 2000 UI por día. ^{22, 23}

Un ECA reciente comparó la vitamina E (2000 UI por día) con memantina (10 mg dos veces por día), una combinación de vitamina E y memantina, o un placebo en veteranos con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada que ya estaban recibiendo un inhibidor de la colinesterasa. ²² Aquellos que recibieron vitamina E tuvieron una disminución más lenta del

estado funcional (3,15 puntos menos que el placebo en una escala de 78 puntos durante cuatro años), con un retraso estimado en la progresión de la disminución funcional de 6,2 meses; también hubo un aumento menor en el tiempo requerido de un cuidador que en todos los demás grupos durante 2,27 años. No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en cuanto a mortalidad o eventos adversos graves, como insuficiencia cardíaca, caídas, síncope o hemorragia.

Aunque la importancia clínica de estos efectos fue marginal, es razonable prescribir 2000 UI de vitamina E por día para pacientes con demencia leve a moderada debido a la enfermedad de Alzheimer, especialmente en aquellos que ya reciben inhibidores de la colinesterasa.

MEDICAMENTOS INEFICACES

Las estatinas se han investigado para el tratamiento y la prevención de la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer. La simvastatina (Zocor), 40 mg por día, y la atorvastatina (Lipitor), 80 mg por día, se evaluaron en estudios de pacientes con demencia de leve a moderada y se encontró que no tienen efectos beneficiosos sobre los resultados cognitivos o funcionales. [24](#), [25](#)

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos también se han propuesto como un tratamiento potencial para limitar la inflamación neuronal inducida por amiloide en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, los resultados de los ECA que evaluaron el naproxeno, la aspirina y el diclofenaco no demostraron la detención o el enlentecimiento del deterioro cognitivo. [26-28](#)

El ginkgo se ha estudiado en la prevención y el tratamiento de la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer. Una revisión Cochrane de 2007 concluyó que había evidencia inconsistente de beneficio. [29](#)

Los ácidos grasos omega-3 se han evaluado en la prevención y el tratamiento de la demencia. Aunque los estudios observacionales han sugerido una asociación inversa entre la ingesta de ácidos grasos omega-3 en la dieta y la demencia incidente, los ECA de la suplementación con ácidos grasos omega-3 en pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada no han demostrado beneficios en el deterioro cognitivo o funcional. [30](#), [31](#)

CONTROVERSIAS EN EL MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA DEMENCIA

No hay evidencia definitiva sobre la duración adecuada de la terapia para el deterioro cognitivo y funcional en pacientes con demencia. Del mismo modo, no hay pruebas claras que respalden la interrupción del tratamiento en ningún punto particular de la progresión de la gravedad de la enfermedad.

Terapia no farmacológica para síntomas cognitivos y funcionales

[La Tabla 2](#) resume la evidencia de las terapias no farmacológicas en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Tabla 2. **Terapias no farmacológicas para el manejo de la enfermedad de Alzheimer**

<i>Modalidad</i>	<i>Tipo de demencia</i>	<i>Evidencia</i>
Actividades de ocio agradables (según la preferencia del paciente)	Deterioro cognitivo leve, demencia de leve a moderada	Disminución de los síntomas neuropsiquiátricos y de la capacidad funcional, ralentización de la pérdida de memoria
Programas de estimulación mental (p. ej., rompecabezas, juegos de palabras, terapia del pasado/reminiscencia, jardinería interior, repostería)	Demencia leve a moderada	Cognición mejorada y calidad de vida y bienestar autoinformados; ningún efecto sobre el estado funcional, el estado de ánimo o el comportamiento
Capacitación en terapia ocupacional en estrategias de afrontamiento y ayudas cognitivas	Demencia leve a moderada	Cognición mejorada
Programas estructurados de ejercicio físico	Enfermedad de Alzheimer de leve a grave	Función física mejorada, síntomas neuropsiquiátricos reducidos (incluida la depresión), tasa más lenta de deterioro funcional, sin mejoría en la cognición

EJERCICIO

Múltiples ECA han evaluado programas de ejercicios estructurados entre pacientes institucionalizados y que viven en la comunidad con enfermedad de Alzheimer de leve a grave. [32-36](#) Estos ensayos generalmente no han demostrado mejoría en la función cognitiva. Sin embargo, han mostrado beneficios en la función física, los síntomas neuropsiquiátricos como la

depresión y las tasas de deterioro funcional. Aunque ningún ECA ha mostrado una mejora clara en la cognición con programas estructurados de ejercicio, es evidente que el ejercicio tiene un papel en la mejora de los síntomas neuropsiquiátricos y la desaceleración del deterioro funcional, y los médicos deben fomentar el ejercicio físico seguro en pacientes con demencia debido a la enfermedad de Alzheimer en cualquier etapa de gravedad . [8, 32-36](#)

PROGRAMAS DE ESTIMULACIÓN MENTAL Y ACTIVIDADES DE OCIO DIVERTIDAS

Los ECA han evaluado actividades de estimulación cognitiva como rompecabezas, juegos de palabras, jardinería en interiores, debates sobre el pasado/terapia de reminiscencia y repostería. Una revisión Cochrane de 2012 de 15 ECA concluyó que los programas de estimulación cognitiva son beneficiosos para el mantenimiento de la función cognitiva y la calidad de vida autoinformada en pacientes con demencia leve a moderada debido a la enfermedad de Alzheimer. [37](#) Sin embargo, este metanálisis también señaló que las técnicas de estimulación cognitiva son muy variables y carecen de estandarización, y que los estudios que evaluaron estas técnicas fueron de mala calidad y no encontraron efectos sobre el estado funcional, el comportamiento o el estado de ánimo. Cuando se observaron beneficios cognitivos y de calidad de vida, se notaron inmediatamente después de que terminaron los programas y se mantuvieron hasta por tres meses.

Se ha demostrado que las actividades recreativas placenteras retardan la pérdida de memoria en pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia de leve a moderada. Las actividades de ocio placenteras también se han asociado con una capacidad funcional mejorada y síntomas neuropsiquiátricos reducidos en pacientes con demencia. [38](#)

Los programas de estimulación cognitiva y la participación en actividades de ocio placenteras son intervenciones seguras y eficaces en pacientes con demencia por enfermedad de Alzheimer en cualquier etapa de gravedad. Dichos programas se implementan más fácilmente en entornos institucionales, pero también se debe alentar a los pacientes con enfermedad de Alzheimer que viven en la comunidad a participar en estas actividades.

TERAPIA OCUPACIONAL

Un ECA pequeño (n = 135) mostró que 10 sesiones de terapia ocupacional para capacitar a pacientes con demencia leve a moderada y a sus cuidadores en técnicas para afrontar el deterioro cognitivo mejoraron la capacidad funcional. [39](#) Este estudio incluyó a pacientes que vivían en la comunidad con demencia leve a moderada de múltiples etiologías, incluida la enfermedad de Alzheimer. [39](#) Los terapeutas ocupacionales evaluaron los entornos domésticos de los participantes y los ayudaron a ellos y a sus cuidadores a desarrollar estrategias compensatorias para adaptar las AVD a las discapacidades de los pacientes, así como estrategias ambientales para adaptar el entorno de los pacientes a sus limitaciones cognitivas. Es difícil sacar conclusiones generalizables de este pequeño estudio, pero los efectos beneficiosos de la terapia ocupacional personalizada parecen intuitivos y altamente plausibles.

Limitaciones de la evidencia

Existen limitaciones importantes en la literatura sobre el manejo farmacológico de la demencia. En primer lugar, la mayoría de los estudios incluyen pacientes con demencia debida a la enfermedad de Alzheimer y no a otros tipos de demencia, por lo que los resultados son aplicables únicamente a la enfermedad de Alzheimer. Además, la definición de enfermedad de Alzheimer probable o probable (u otros tipos de demencia) y la gravedad de la demencia varía entre los estudios. En segundo lugar, el reclutamiento y la retención de participantes con demencia pueden ser difíciles, y la participación, particularmente en las últimas etapas de la enfermedad, requiere el apoyo del cuidador y, a menudo, el consentimiento de un tomador de decisiones sustituto. En tercer lugar, las poblaciones de estudio a menudo no reflejan las poblaciones observadas en la práctica clínica; la mayoría de los pacientes inscritos en los estudios se han sometido a estudios exhaustivos para definir la etiología probable de la demencia y pueden tener presentaciones clásicas de la enfermedad de Alzheimer u otros síndromes de demencia. Además, los pacientes con síntomas neuropsiquiátricos o conductuales a menudo se excluyen de las poblaciones de estudio. Finalmente, las medidas de resultado entre los estudios son inconsistentes. Se utilizan múltiples herramientas y escalas validadas para evaluar aspectos importantes de la progresión de la demencia, incluida la cognición, el estado funcional y la carga del cuidador, y no hay consenso sobre qué herramientas usar para evaluar los resultados. Esto conduce a la dificultad de comparar los resultados entre los estudios, así como a la dificultad de extrapolar la importancia clínica a partir de pequeños cambios estadísticamente significativos en las puntuaciones de los estudios. los pacientes con síntomas neuropsiquiátricos o conductuales a menudo se excluyen de las poblaciones de estudio. Finalmente, las medidas de resultado entre los estudios son inconsistentes. Se utilizan múltiples herramientas y escalas validadas para evaluar aspectos importantes de la progresión de la demencia, incluida la cognición, el estado funcional y la carga del cuidador, y no hay consenso sobre qué herramientas usar para evaluar los resultados. Esto conduce a la dificultad de comparar los resultados entre los estudios, así como a la dificultad de extrapolar la importancia clínica a partir de pequeños cambios estadísticamente significativos en las puntuaciones de los estudios. el estado

funcional y la carga del cuidador, y no hay consenso sobre qué herramientas usar para evaluar los resultados. Esto conduce a la dificultad de comparar los resultados entre los estudios, así como a la dificultad de extrapolar la importancia clínica a partir de pequeños cambios estadísticamente significativos en las puntuaciones de los estudios. el estado funcional y la carga del cuidador, y no hay consenso sobre qué herramientas usar para evaluar los resultados. Esto conduce a la dificultad de comparar los resultados entre los estudios, así como a la dificultad de extrapolar la importancia clínica a partir de pequeños cambios estadísticamente significativos en las puntuaciones de los estudios.

[Este artículo actualiza un artículo anterior sobre este tema de Winslow, et al. ⁴⁰](#)

Fuentes de datos: se completó una búsqueda en PubMed utilizando los términos de búsqueda demencia, deterioro cognitivo, inhibidor de la colinesterasa y memantina. También se realizaron búsquedas en la base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas, UpToDate y DynaMed con los mismos términos de búsqueda. Se realizaron búsquedas en la base de datos Essential Evidence utilizando los términos enfermedad de Alzheimer y demencia. Fechas de búsqueda: septiembre, noviembre y diciembre de 2015 y enero de 2016.

Los autores

TED EPPERLY, MD, es presidente y director ejecutivo de la Residencia de Medicina Familiar de Idaho, Boise. El Dr. Epperly es ex presidente y presidente de la junta de la Academia Estadounidense de Médicos de Familia. ...

MEGAN A. DUNAY, MD, MPH, es geriatra académica en el Centro Médico de Asuntos de Veteranos de Boise y está afiliada a la Residencia de Medicina Interna de la Universidad de Washington en Boise.

JACK L. BOICE, MD, es geriatra académico en el Centro Médico de Asuntos de Veteranos de Boise y está afiliado a la Residencia de Medicina Interna de la Universidad de Washington.

Divulgación del autor: Sin afiliaciones financieras relevantes.

Dirija la correspondencia a Ted Epperly, MD, Family Medicine Residency of Idaho, 777 N. Raymond St., Boise, ID 83704 (correo electrónico: ted.epperly@fmidaho.org). Las reimpresiones no están disponibles de los autores .

REFERENCIAS

mostrar todas las referencias

1. Asociación Americana de Psiquiatría. *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* . 5ª ed. Washington, DC: Asociación Americana de Psiquiatría; 2013. ...
2. Sociedad Americana de Geriatria. *Programa de repaso de geriatría* . 9ª ed. Sociedad Americana de Geriatria: 2016.
3. Asociación de Alzheimer. Alzheimer y demencia: tipos de demencia. <http://www.alz.org/dementia/types-of-dementia.asp> . Consultado en octubre de 2016.
4. Budson AE, Salomón PR. *Pérdida de memoria: una guía práctica para médicos* . Edimburgo, Escocia: Elsevier Saunders; 2011.
5. Prince M, Bryce R, Ferri C. *World Alzheimer Report 2011: The Benefits of Early Diagnosis and Intervention*. London: Alzheimer's Disease International; 2011.
6. Reese TR, Thiel DJ, Cocker KE. Behavioral disorders in dementia: appropriate nondrug interventions and anti-psychotic use. *Am Fam Physician*. 2016;94(4):276–282.
7. Lin JS, O'Connor E, Rossom RC, Perdue LA, Eckstrom E. Screening for cognitive impairment in older adult: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force [published correction appears in *Ann Intern Med*. 2014; 160(1):72]. *Ann Intern Med*. 2013;159(9):601–612.
8. Laver K, Dyer S, Whitehead C, Clemson L, Crotty M. Interventions to delay functional decline in people with dementia: a systematic review of systematic reviews. *BMJ Open*. 2016;6(4):e010767.
9. Sheehan B. Assessment scales in dementia. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012;5(6):349–358.
10. Selden NR, Gitelman DR, Salamon-Murayama N, Parrish TB, Mesulam MM. Trajectories of cholinergic pathways within the cerebral hemispheres of the human brain. *Brain*. 1998;121(pt 12):2249–2257.
11. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT; Donepezil Study Group. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*. 1998;50(1):136–145.
12. Courtney C, Farrell D, Gray R, et al.; AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet*. 2004;363(9427):2105–2115.

13. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD001190.
14. Birks JS, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(4):CD001191.
15. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD001747.
16. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ; Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1333–1341.
17. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöffler A, Möbius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke.* 2002;33(7):1834–1839.
18. Wilcock G, Möbius HJ, Stöffler A; MMM 500 group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol.* 2002;17(6):297–305.
19. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I; Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(3):317–324.
20. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT; Memantine MEM-MD-12 Study Group. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res.* 2008;5(1):83–89.
21. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD003154.
22. Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial [published correction appears in *JAMA.* 2014;311(11):1161]. *JAMA.* 2014;311(1):33–44.
23. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease: the Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med.* 2005;352(23):2379–2388.
24. Sano M, Bell KL, Galasko D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. *Neurology.* 2011;77(6):556–563.
25. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, et al.; LEADe Investigators. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology.* 2010;74(12):956–964.
26. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, et al.; Alzheimer's Disease Cooperative Study. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289(21):2819–2826.
27. Bentham P, Gray R, Sellwood E, Hills R, Crome P, Raftery J; AD2000 Collaborative Group. Aspirin in Alzheimer's disease (AD2000): a randomised open-label trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(1):41–49.
28. Scharf S, Mander A, Ugoni A, Vajda F, Christophidis N. A double-blind, placebo-controlled trial of diclofenac/misoprostol in Alzheimer's disease. *Neurology.* 1999;53(1):197–201.
29. Birks J, Grimley Evans J. *Ginkgo biloba* for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD003120.
30. Quinn JF, Raman R, Thomas RG, et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA.* 2010;304(17):1903–1911.
31. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol.* 2006;63(10):1402–1408.
32. Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290(15):2015–2022.
33. Rolland Y, Pillard F, Klapouszczak A, et al. Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(2):158–165.
34. Pitkälä KH, Pöysti MM, Laakkonen ML, et al. Effects of the Finnish Alzheimer disease exercise trial (FINALEX): a randomized controlled trial. *JAMA Intern Med.* 2013;173(10):894–901.
35. ClinicalTrials.gov. Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER). NCT01041989. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01041989>. Accessed January 26, 2017.
36. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Arch Neurol.* 2010;67(1):71–79.

37. Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD005562.
38. Nithianantharajah J, Hannan AJ. The neurobiology of brain and cognitive reserve: mental and physical activity as modulators of brain disorders. *Prog Neurobiol*. 2009;89(4):369–382.
39. Graff MJ, Vernooij-Dassen MJ, Thijssen M, Dekker J, Hoefnagels WH, Rikkert MG. Community based occupational therapy for patients with dementia and their care givers: randomised controlled trial. *BMJ*. 2006;333(7580):1196.
40. Winslow BT, Onysko MK, Stob CM, Hazlewood KA. Treatment of Alzheimer disease [published correction appears in *Am Fam Physician*. 2012;85(11):1024]. *Am Fam Physician*. 2011;83(12)1403–1412.