



**Universidad
Europea** CANARIAS

**Eficacia de la Terapia de
Estimulación Cognitiva en
Combinación con Fármacos
Inhibidores de la Colinesterasa en
Adultos con Enfermedad de
Alzheimer: una Revisión Sistemática**

Trabajo fin de Máster

Autor/a: Mario Hernández Ramos

Tutor/a: Jacobo Torres Almenara

4 de abril de 2025

Resumen

Los síntomas propios de la demencia, en la que se encuentra definida la enfermedad de Alzheimer, son comúnmente tratados farmacológicamente y, de manera complementaria, a través de diversas psicoterapias de utilidad científicamente demostrada. El objetivo de esta revisión sistemática es analizar la información actual disponible sobre la evidencia que permita comprobar la eficacia del tratamiento combinado de inhibidores de la colinesterasa (donepezilo o rivastigmina) con terapia de estimulación cognitiva frente al tratamiento únicamente farmacológico para adultos con enfermedad de Alzheimer. Este trabajo se realiza en base a lo indicado en el *Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones* y a lo expuesto en la Declaración PRISMA 2020 para el análisis de bibliografía científica, localizada gracias a buscadores como Cochrane Library, PubMed y MEDLINE Complete. Se aplicaron los criterios de elegibilidad para los 93 artículos encontrados inicialmente, arrojando un resultado final de 5 estudios. Estos eran ensayos clínicos controlados aleatorizados con diversas medidas a lo largo de los programas de intervención, conformados por diversos grupos experimentales y grupos control; en todos se buscó principalmente observar el efecto o eficacia del tratamiento combinado sobre el funcionamiento cognitivo de los pacientes, y en algunos de manera secundaria los efectos sobre áreas como la sintomatología emocional, la funcionalidad, la calidad de vida, ... Los resultados dejaron ver efectos beneficiosos sobre las capacidades cognitivas, la sintomatología emocional y el funcionamiento en las actividades de la vida diaria, entre otras, en comparación con el tratamiento solo farmacológico.

Palabras clave: demencia, donepezilo, enfermedad de Alzheimer, inhibidores de la colinesterasa, rivastigmina, terapia de estimulación cognitiva.

Abstract

The symptoms of dementia, in which Alzheimer's disease is defined, are commonly treated pharmacologically and, in a complementary manner, through various psychotherapies of scientifically proven usefulness. The aim of this systematic review is to analyse the current information available on the evidence for the efficacy of the combined treatment of cholinesterase inhibitors (donepezil or rivastigmine) with cognitive stimulation therapy versus solely pharmacological treatment for adults with Alzheimer's disease. This work is based on the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* and the PRISMA 2020 Statement for the analysis of scientific literature, located through search engines such as Cochrane Library, PubMed and MEDLINE Complete. Eligibility criteria were applied for the 93 articles initially found, yielding a final result of 5 studies. These were randomised controlled clinical trials with various measures throughout the intervention programmes, made up of various experimental and control groups; in all of them, the main aim was to observe the effect or efficacy of the combined treatment on the cognitive functioning of the patients, and in some, secondarily, the effects on areas such as emotional symptomatology, functionality, quality of life, etc. The results showed beneficial effects on cognitive abilities, emotional symptomatology and functioning in activities of daily living, among others, in comparison with pharmacological treatment alone.

Keywords: Alzheimer's disease, cholinesterase inhibitors, cognitive stimulation therapy, dementia, donepezil, rivastigmine.

Introducción

La demencia constituye un síndrome clínico caracterizado por la afección y decaimiento de las capacidades cognitivas de la persona, pudiendo ser estas el lenguaje, la atención, la percepción, la orientación...etc., pero la propiedad más representativamente afectada por este tipo de trastornos neurológicos es la memoria. Este síndrome no se trata de una enfermedad per se sino de una sintomatología, significativamente severa que afecta al funcionamiento normal del individuo, asociada a otras condiciones encubiertas como lo son la demencia frontotemporal, la demencia por cuerpos de Lewy, la demencia vascular o la enfermedad de Alzheimer (EA) (Keystone Clinic & Surgery, 2023). Esta última se trata del subtipo de demencia más común entre los adultos mayores en todo el mundo, siendo más prevalente en mujeres que en hombres. Está protagonizada por la pérdida tanto de neuronas como de sinapsis de estas, haciendo aparición de ovillos neurofibrilares de proteína Tau hiperfosforilada y depósitos de placas extracelulares del péptido β -amiloide (Donoso, 2003).

En lo que respecta a la prevalencia, se estima que la demencia afecta a más de 55 millones de personas a nivel mundial (Mena Roa, 2022). Y aunque la demencia no cursa dentro de lo que se considera como “envejecimiento normal”, se estima el aumento de 10 millones de casos nuevos de demencia cada año según la Organización Mundial de la Salud (2023), previendo que el número total de personas que la padezcan serán de 78 millones para el año 2030 y de 139 millones para el año 2050.

En España, la Sociedad Española de Neurología (SEN) (Pérez Menéndez, 2024) expuso que la EA afecta a más de 800.000 personas, representando así entre el 50% y un 70% de los diagnósticos de demencia totales. Según estas mismas fuentes:

Cada año se diagnostican en España unos 40.000 nuevos casos de Alzheimer.

En más de un 65% de los casos, en mujeres, y en un 90%, en personas mayores de 65 años. En todo caso, la SEN estima que el tiempo que discurre entre la aparición de los

primeros síntomas de la enfermedad y se obtiene un diagnóstico puede superar los 2 años. Por esa razón, y teniendo en cuenta que alrededor del 50% de los casos de Alzheimer no se diagnostican hasta que el paciente ha desarrollado una fase moderada de la enfermedad, y que entre el 30 y el 50% de las personas que padecen algún tipo de demencia no llegan a ser diagnosticadas formalmente, existe aún un alto infradiagnóstico de esta enfermedad y, sobre todo, en los casos que aún son leves: en España la SEN estima que más del 50% de los casos que aún son leves están sin diagnosticar. (pp. 1-2)

Los síntomas relacionados con la EA varían con respecto a la etapa en la que se encuentra la misma. Este proceso está comprendido por una fase presintomática, una fase de deterioro cognitivo leve y la fase de demencia propiamente dicha. Esta última a su vez dividida según su gravedad en leve, moderada o severa (Porsteinsson et al., 2021). Dentro de estas etapas que conforman la demencia, su sintomatología también varía de una a otra, por ejemplo, en una EA con gravedad leve la persona puede tener un aspecto saludable, pero comienzan a tener problemas para comprender su entorno siendo esto una señal tanto para familiares como para sí mismos de que algo está ocurriendo; pueden aparecer problemas de memoria que afecten a la vida diaria de la persona, dificultades en el planteamiento y resolución de problemas, problemas en llevar a cabo actividades básicas de la vida diaria (ABVD), etc. En un estadio de gravedad moderada ya se empieza a requerir un cuidado y una vigilancia más exhaustiva de los cuidadores. La sintomatología se puede presentar en forma de aumento de confusión y pérdida de memoria, disminución del *spam* de atención, problemas a la hora de afrontar nuevas situaciones, etc. Por último, para una gravedad severa toma protagonismo la imposibilidad de comunicarse, la desconexión completa o casi completa de su entorno, posible aparición de trastornos de la deglución o disfagia,

incontinencia urinaria o fecal, entre otros posibles síntomas (National Institute of Aging [NIA], 2022).

Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Quinta Edición (DSM-5, 2014), la EA se trata de uno de los subtipos etiológicos recogidos dentro de los trastornos neurocognitivos, tanto leves como mayores, donde se pueden ver afectados diversos dominios cognitivos como son la atención compleja, la función ejecutiva, el aprendizaje y la memoria, el lenguaje, las habilidades perceptuales motoras y el reconocimiento social. Ambos niveles de los trastornos se caracterizan por las evidencias de un declive cognitivo comparado con el nivel previo de la persona en uno o más dominios cognitivos, esto basado tanto en el paciente, un informante o el clínico como tests estandarizados u otras evaluaciones clínicas cuantitativas; los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium ni se pueden explicar mejor por otro trastorno mental. Lo que diferencia la gravedad de ambos trastornos es que en el trastorno neurocognitivo mayor el deterioro cognitivo se cataloga como significativo y en el leve como moderado, a la vez que en el primero los déficits cognitivos interfieren con la autonomía del individuo en las actividades cotidianas y en el último no, aunque sí necesitaría de un mayor esfuerzo o acudir a estrategias de adaptación o compensación.

Regresando a la dolencia objeto de este trabajo y siguiendo la línea de lo expuesto en el DSM-5 (2014), para diagnosticar un trastorno neurocognitivo mayor o leve debido a la EA se deben cumplir unos criterios diagnósticos comunes, como son el cumplimiento de los criterios de un trastorno cognitivo mayor o leve nombrados anteriormente; la presencia de un inicio insidioso y una progresión gradual del trastorno en uno o más dominios cognitivos; que la alteración no pueda explicarse mejor por una enfermedad cerebrovascular, otra enfermedad neurodegenerativa, los efectos de una sustancia o un trastorno mental, neurológico o sistémico; y que se cumplan los criterios de la EA probable o posible tanto para el trastorno

cognitivo mayor como para el leve. Para este último criterio se debe tener en cuenta la evidencia o no de una mutación genética que causa la enfermedad en pruebas genéticas o antecedentes familiares; evidencias del decaimiento en aprendizaje y memoria; la falta de evidencias de una etiología mixta; y la decadencia gradual, constante y progresiva de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas.

De manera complementaria a la sintomatología nombrada, y aunque la afectación de la memoria sea el signo más reseñable de esta afección, los cambios producidos en el cerebro pueden afectar a la persona a un nivel anímico y conductual, pudiendo presentar diferentes problemáticas como depresión, ansiedad, conductas desinhibidas, delirios, alteraciones conductuales, ... (Mayo Clinic, 2024).

Dentro de la medicación indicada para la EA, se puede dividir entre la destinada a tratar la propia enfermedad y la destinada a tratar la sintomatología presentada. Dentro de los que se enfocan a tratar la enfermedad están el lecanemab y la donanemab, inmunoterapias modificadoras de la enfermedad enfocadas en la proteína β -amiloide para disminuir la aparición de placas amiloides. Pasando a los fármacos que tratan los síntomas, hacen aparición los antipsicóticos atípicos como el brexpiprazol para la agitación resultante de la enfermedad; los inhibidores de la colinesterasa como la rivastigmina, el donepezilo y la galantamina para prevenir la descomposición de acetilcolina y butirilcolina en el cerebro, o estimular los receptores nicotínicos para que liberen más de la primera, ayudando al pensamiento y la memoria; y los antagonistas del N-metil-D-aspartato (NMDA) que regulan la activación del glutamato y bloquean los efectos tóxicos asociados a este, pudiendo mantener ciertas funciones de los pacientes. A su vez, los inhibidores de la colinesterasa y los antagonistas del NMDA pueden ser combinados entre sí para propiciar un efecto combinado. Estos tratamientos farmacológicos centrados en la sintomatología pueden ser usados en

gravidades leves, moderadas o graves de la afección, dependiendo de las indicaciones de cada uno (NIA, 2023).

De manera combinada a los tratamientos farmacológicos, también existen terapias psicológicas útiles para la EA. En lo que respecta a la sintomatología neuropsiquiátrica como la depresión, la agresividad, la apatía..., podría resultar mucho más difícil realizar una intervención exitosa con terapias “tradicionales”, por ejemplo la terapia cognitivo-conductual (Corbett et al., 2012), debido al deterioro de dominios cognitivos tales como la memoria y el aprendizaje. En el caso de utilizar este tipo de terapias no sólo el efecto de las mismas podría verse mermado por la enfermedad, sino que la aparición de esta patología en etapas tempranas es un predictor de mayor rapidez en el deterioro de las funciones cognitivas del paciente, disminuyendo así el número de las posibles herramientas psicológicas a usar con el paso del tiempo (Li et al., 2014).

Sin embargo, aunque el tratamiento psicológico de los síntomas comportamentales pueda suponer un reto, sí existen técnicas que hacen posible el mantenimiento y la ralentización del deterioro cognitivo. Según Cammisuli et al. (2016) las terapias no farmacológicas pueden dividirse en cuatro categorías: las psicoterapias breves, estrategias alternativas, métodos cognitivos y técnicas holísticas; siendo todas estas complementarias y no excluyentes entre sí a la hora de implementarse.

Dentro de las psicoterapias breves se puede encontrar el ejemplo de la terapia psicodinámica, un tipo de terapia basada en el psicoanálisis y adaptada al contexto actual de la psicología. El objetivo de esta terapia es el de ayudar a las personas a comprender sus emociones para ayudarles a resolver conflictos, siendo el motor de este cambio exponer la mente de lo inconsciente a lo consciente (Georgievska-Nanevska, 2019).

En cuanto a las estrategias alternativas, existen intervenciones como la musicoterapia, basada en el uso controlado de los elementos de la música para satisfacer necesidades

psicológicas y emocionales, entre otras (Canavesio & Aldazabal, 2025); o la terapia de luz brillante (*bright-light therapy*), utilizando la fototerapia no sólo para paciente con deterioro cognitivo leve o enfermedades neurodegenerativas (Mei et al., 2024), sino también para otras problemáticas como para trastornos depresivos estacionales o no estacionales (de Almeida et al., 2024).

También existen métodos cognitivos como la técnica de recuperación espaciada, más conocida en inglés como *space retrieved techniche*, usada originalmente para personas con sus capacidades cognitivas intactas y adaptada para personas con EA como método para aprender y retener información a través del recuerdo de esta durante intervalos de tiempo progresivamente más amplios (Lee et al., 2008).

Por último, pertenecientes a las técnicas holísticas, se encuentran terapias como la terapia de orientación a la realidad, presentando información sobre orientación temporal, espacial y personal con el objetivo de ofrecer al adulto mayor una mejor comprensión del contexto, pudiendo llegar a afectar así sobre su autoestima y sensación de control (de Luca et al., 2024); paralelamente se encuentra la terapia de reminiscencia, que busca la estimulación de la comunicación y la evocación de recuerdos a través del uso de recursos como las fotografías o la música con la rememoración de recuerdos y experiencias pasadas (Woods et al., 2018).

Incluído en la última categoría, y como tratamiento objeto de este trabajo, se encuentra la terapia de estimulación cognitiva, una intervención de carácter psicosocial basada en la evidencia científica enfocada en personas con deterioro cognitivo leve o moderado y demencia, que trata de estimular las capacidades cognitivas en sus diferentes dominios (Hall et al., 2013). Estas intervenciones, de carácter individual o más comúnmente grupal, no sólo tienen efectos sobre el funcionamiento cognitivo sino que también pueden ser

beneficiosas para la conducta, la depresión o las actividades básicas de la vida diaria, incluso más que algunos fármacos (Woods et al., 2012).

Finalmente, y en base a toda esta información presentada, este proyecto busca comprobar la eficacia de una intervención psicológica como es la terapia de estimulación cognitiva y su viabilidad en conjunto con los inhibidores de la colinesterasa. La pregunta de investigación planteada para esta revisión sistemática es: ¿Es igual de eficaz el tratamiento combinado de inhibidores de la colinesterasa con terapia de estimulación cognitiva que el tratamiento únicamente farmacológico para adultos con enfermedad de Alzheimer? En base a esta cuestión, se exponen los siguientes objetivos de esta revisión:

- Evaluar si existen diferencias significativas al combinar el tratamiento no farmacológico con el farmacológico respecto a la monoterapia con fármacos inhibidores de la colinesterasa.
- Evaluar la eficacia de la terapia de estimulación cognitiva en adultos mayores con enfermedad de Alzheimer.
- Evaluar el efecto de la terapia combinada en la sintomatología emocional y en el desempeño de actividades de la vida diaria de los pacientes.

Método

Esta revisión sistemática se realiza según lo indicado por el *Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones* (Centro Cochrane Iberoamericano, 2012) y se expone en base a la Declaración PRISMA 2020, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (Page et al., 2021), pudiéndose así elaborar la pregunta PICO:

¿Es igual de eficaz el tratamiento combinado de inhibidores de la colinesterasa con terapia de estimulación cognitiva que el tratamiento únicamente farmacológico para adultos con enfermedad de Alzheimer?

P: Adultos con enfermedad de Alzheimer.

I: Tratamiento combinado de inhibidores de la colinesterasa con terapia de estimulación cognitiva.

C: Tratamiento con inhibidores de la colinesterasa.

O: Eficacia y efectividad del tratamiento combinado.

Criterios de elegibilidad

Para la elección de los artículos que componen esta revisión sistemática se han aplicado unos criterios de inclusión que acotaran la búsqueda. El primero de ellos supuso la elección de ensayos controlados aleatorizados (ECA); el segundo criterio de inclusión implicó la delimitación de la búsqueda de los estudios entre los años 2004 y 2025; el tercer criterio reservó el derecho a formar parte de la muestra sólo a adultos con diagnóstico de EA; el cuarto criterio acotó los estudios a aquellos que midiesen parámetros sobre la eficacia de la terapia de estimulación cognitiva en combinación con tratamiento con inhibidores de la colinesterasa; como quinto criterio sólo se tuvieron en cuenta artículos científicos que estuvieran en inglés o español para una mejor comprensión de los mismos; el sexto criterio utilizado fue el acceso a artículos que permitieran el acceso a su texto completo; finalmente, el último criterio aplicado para la elección de los ensayos fue la utilización única y exclusiva de aquellos que ofrecieran un acceso libre en el caso de que fueran de pago, se solicitaría directamente a los autores a través de la plataforma ResearchGate. Estos criterios de inclusión aparecen reflejados en el Apéndice A (Tabla 1).

Con respecto a los criterios de exclusión, se inició descartando todos aquellos estudios anteriores al año 2004 para contar con la evidencia más reciente, dentro de las posibilidades de la materia concreta; se descartaron todos los estudios que no fueran ensayos controlados aleatorizados; a su vez se prescindió del uso de estudios que aplicaran la terapia de estimulación cognitiva como tratamiento coadyuvante de otro tratamiento principal; también

se excluyó de este trabajo artículos en los que los participantes presentaran otros tipos de demencia como la vascular, la frontotemporal o la de cuerpos de Lewy; se descartaron aquellos estudios que utilizaran grupos farmacológicos diferentes a los inhibidores de la colinesterasa o terapias que no fueran de estimulación cognitiva; por último, se omitió el uso de artículos que no estuvieran en español o inglés, y de aquellos estudios que no permitieran un acceso completo y gratuito a su información.

Fuentes de información

En cuanto al origen de los estudios elegidos, todos fueron encontrados a través de una revisión sistemática de artículos gracias a tres buscadores que son Cochrane Library, PubMed y MEDLINE Complete; para este último se añadieron las bases de datos de CINAHL with Full Text y APA PsychInfo.

A parte de los artículos principales que conforman esta revisión, el resto de artículos que conforman los cimientos del resto de constructos teóricos fueron extraídos de diferentes páginas web de índole clínica (Keystone Clinic & Surgery; Mayo Clinic; National Institute of Aging; Organización Mundial de la Salud) o gracias al buscador de literatura científica *Google Scholar*; encontrando con este último diferentes artículos, manuales, etc.

Estrategia de búsqueda

El comienzo de la búsqueda bibliográfica se cimentó sobre los términos que conformaban la pregunta PICO, atendiendo a la población competente y a los tratamientos, farmacológico y no farmacológico, objetos de este trabajo. Específicamente se incluyeron a muestras de personas que padecen EA; inhibidores de la colinesterasa, más concretamente la rivastigmina, el donepezilo y la galantamina; y el nombre tanto completo como abreviado del tratamiento cognitivo.

Para realizar una exploración eficaz en los diferentes buscadores nombrados anteriormente, se hizo un registro previo de los *MeSH Terms* de cada uno de estos. Estos

términos fueron convenientemente coincidentes en los tres buscadores para los descriptores utilizados en este proyecto, por lo que aquellos utilizados fueron: *Alzheimer's Disease*, *Cholinesterase Inhibitors*, *Rivastigmine*, *Donepezil*, *Galantamine*, *Cognitive Stimulation Therapy*, *CST* y *CS*. Para la introducción de estos términos, se tuvo que hacer uso del lenguaje lógico propio de la programación de estos buscadores incluyendo no sólo los paréntesis correspondientes sino también operadores booleanos como *AND* y *OR*. La última fecha de revisión de los artículos encontrados fue el 16 de enero de 2025. La estrategia de búsqueda empleada está ilustrada en la Tabla 2 dentro del apartado Apéndice B.

La criba de artículos efectuada tuvo lugar gracias a la aplicación de los siguientes filtros:

- Límite de fecha de publicación desde 2004 hasta 2025.
- Idioma español o inglés.
- Acceso a texto completo.
- Ensayos clínicos.

Proceso de selección de estudios

Para poder seleccionar los artículos que forman parte de esta revisión, el autor buscó manualmente en los buscadores bibliográficos comentados previamente, por lo que fue realizado por un único revisor. En una primera fase, y después de introducir la ecuación de búsqueda, se introdujeron los filtros comentados en el punto anterior; acto seguido se procedió a observar detenidamente los títulos y los *abstracts* de cada uno de los artículos que arrojaron los buscadores, si cumplían los criterios de inclusión definidos para nuestra revisión. En una segunda fase se comprobó, en los estudios que no habían sido descartados, que se pudiera acceder al texto completo de manera libre y gratuita. Con esto se realizó un lectura más profunda de cada uno de los artículos, pasando por todos sus apartados, para

baremar su inclusión dentro de este trabajo. Los criterios utilizados para la confección de este proceso de selección de estudios aparecen reflejados en la Tabla 1 del Apéndice A.

Proceso de extracción de datos

Los datos pertinentes a los cinco artículos que conforman esta revisión sistemática, reflejados en el Apéndice D (Tablas 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15), fueron extraídos por el autor de manera individual (revisor individual) sin el uso de herramientas automatizadas. Después de realizar la tarea de seleccionar los estudios, estos fueron revisados uno a uno, no sólo leyendo la totalidad de los artículos sino también poniendo especial atención a los apartados de métodos y resultados, reflejando estos en las tablas comentadas anteriormente. La información fue proyectada y ordenada en un documento Excel en el que se plasmaron los objetivos que perseguían los estudios, sus metodologías y los resultados observados a través de sus análisis estadísticos; esta operación se dividió en cinco hojas, una para cada estudio, presentando la información de una manera más clara.

Las características tomadas en cuenta para la extracción fueron el propósito con el que se hizo el estudio, el tipo de diseño, las características de la muestra, la metodología utilizada para la asignación de grupos, los instrumentos y herramientas utilizados para las distintas medidas de resultados, la temporalización de las intervenciones, y los resultados presentados.

Una vez revisado el contenido y extraídas las características relevantes, se pasó a reflejar la información de mayor importancia para este trabajo:

- Referencia completa: autor, fecha, título, ...
- Objetivo del estudio.
- Metodología: diseño, muestra (número de participantes, sexo, edad, diagnóstico), método (asignación de los sujetos a los distintos grupos), instrumentos y técnicas, temporalización.
- Resultados.

Lista de datos

Los datos obtenidos se encuentran separados en los puntos que conforman el subapartado anterior. Comenzando por los objetivos, estos se encuentran en sintonía con los objetivos de este trabajo con ligeras variaciones en sus modalidades como observar los efectos de la terapia de estimulación sobre la función cognitiva y examinar, de manera secundaria, si el donepezilo aumenta el efecto de la terapia; comparar el efecto combinado de estimulación cognitiva activa y donepezilo con el tratamiento únicamente farmacológico; evaluar la eficacia de un tratamiento combinado de estimulación cognitiva y rivastigmina; investigar los efectos de la estimulación cognitiva y el tratamiento farmacológico con inhibidores de la colinesterasa (rivastigmina o donepezilo); y determinar la utilidad de un Sistema Multimedia basado en Internet (IMIS) para la estimulación cognitiva.

En cuanto al diseño de los estudios, se han elegido en su totalidad aquellos que se encontraban controlados y aleatorizados. Concretamente se pueden encontrar ensayos controlados aleatorizados puros, con simple ciego, factoriales 2x2 aleatorizados, y de medidas repetidas con control intra e intersujeto aleatorizados.

En lo que respecta a las características de los participantes, existe variedad en los tamaños muestrales de los artículos. La proporción de los sexos contemplados, hombre o mujer, se encuentra equilibrada en los estudios que la muestran, aunque en otros no es explicitado. En general, las edades de los participantes comprenden el rango recogido para adultos mayores a excepción de uno en el que hay personas desde 54 años; no se especifican edades en el trabajo de Devita et al. (2021). Por último, y como criterio de inclusión fundamental para este proyecto, todos los participantes de cada uno de los estudios cuentan con un diagnóstico de EA.

Los distintos instrumentos y herramientas utilizados fueron las escalas y tests empleados para las medidas de resultados, tales como la *Alzheimer's Disease Assessment*

Scale-Cognitive (ADAS-Cog), el *Barthel Index* (BI), el *Boston Naming Test* (BNT), el *Brief Neuropsychological Examination-2* (ENB-2), el *Clinical Dementia Rating* (CDR), la *Clinical Interview-Based Impression of Change* (CIBIC), el *Clock Drawing Test* (CDT), la *Comprehensive Geriatric Assessment* ((CGA) [*Activities of Daily Living index* (ADL), *Instrumental Activities of Daily Living scale* (IADL), *Short Portable Mental Status Questionnaire* (SPMSQ), *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS), *Mini Nutritional Assessment* (MNA), *Exton-Smith Scale* (ESS)]), la *Geriatric Depression Scale* (GDS-15), la *Global Deterioration Scale* (GDS), la *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D), el *Mini Mental State Examination* (MMSE), el *Multidimensional Prognostic Index* (MPI), el *NeuroPsychiatric Inventory* (NI), el *Neuropsychiatric Inventory-Distress* (NPI-D), la *Texas Functional Living Scale* (TFLS), el *Quality of Life Questionnaire* (QOL), la *Rapid Disability Rating Scale-2* (RDRS-2), el subtest de *Story Recall* del *Rivermead Behavioral Memory Test* (RBMT), el *Syndrome Kurztest* (SKT), el *Verbal Fluency*, y una puntuación compuesta del discurso creada para el trabajo de Chapman et al. (2004) en base a la *Norman Rockwell Print*, al discurso procedural y al *California Proverb Test*. Por otro lado, y poniendo el foco sobre las intervenciones, hacen aparición la terapia de estimulación, la terapia de estimulación cognitiva y el tratamiento farmacológico con inhibidores de la colinesterasa (rivastigmina o donepezilo); estas se presentan frente a la atención estándar, la ausencia de tratamiento farmacológico o el placebo.

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales

Los artículos que conforman este trabajo han sido evaluados por un solo revisor a través de dos herramientas, siendo la primera de ellas el CASPe, explicado en el subapartado de *Evaluación de la certeza de la evidencia y riesgo de sesgos en la publicación*, y la segunda la herramienta de Colaboración Cochrane (Centro Cochrane Iberoamericano, 2012). Esta última se trata de un instrumento con la función de evaluar el riesgo de sesgos en los estudios

incluidos en revisiones sistemáticas, siendo estos estudios ensayos controlados aleatorizados.

Gracias a esta herramienta se puede determinar el nivel de riesgo dividido en alto riesgo, riesgo poco claro y bajo riesgo en los siguientes dominios específicos según sus diferencias sistemáticas:

- Sesgo de selección: diferencias a la hora de realizar los diferentes grupos que conforman el estudio, como a la hora de ser aleatorizados o de ocultar su secuencia de asignación.
- Sesgo de realización: diferencias en la exposición de distintos factores como las técnicas de cegamiento para los participantes o el personal que lleva a cabo las intervenciones, el posible apoyo a los sujetos u otras amenazas para la validez.
- Sesgo de detección: diferencias a la hora de determinar los resultados, siendo estos afectados por las técnicas de cegamiento para los evaluadores u otras amenazas para la validez.
- Sesgo de desgaste: diferencias entre los grupos que conforman los estudios debido a la amenaza del abandono, proporcionando resultados inconclusos para estos.
- Sesgo de notificación: diferencias a la hora de comunicar los resultados, pudiendo llegar a comunicar los que “interesen” para el propio estudio, por ejemplo mostrando los resultados significativos y no los no significativos.

En cuanto a la interpretación de los resultados obtenidos, a mayor gravedad de los sesgos menor será la calidad y certeza de la evidencia de los estudios utilizados.

Medidas del efecto

En lo que respecta a los cinco estudios que conforman esta revisión sistemática, las medidas del efecto utilizadas en los análisis estadísticos son los intervalos de confianza y las diferencias de medias.

1. Efecto de la terapia de estimulación, y de los efectos adicionales del donepezilo, sobre el funcionamiento cognitivo en personas con principios de EA: con intervalos de confianza del 95% ($p < 0.05$), las diferencias demográficas fueron evaluadas a través de una prueba T de Student de muestras independientes o chi-cuadrado. Análisis de medidas repetidas evaluaron las diferencias en las tendencias temporales entre los grupos. También, utilizando modelos lineales mixtos se evaluaron las tendencias temporales en la función cognitiva en cuatro momentos y las diferencias de estas en la función cognitiva entre grupos, con y sin línea base, como covariable. Se incluyó una matriz de covarianza no estructurada para controlar las posibles dependencias entre observaciones. Los supuestos propios del modelo fueron evaluados por un análisis residual de medias (Andersen et al., 2012).
2. Efectos del tratamiento combinado del programa de estimulación cognitivo-comunicativa con inhibidores de la colinesterasa frente al tratamiento farmacológico único en personas con EA: con un intervalo de confianza del 95% ($p < 0.05$), se realizó un ANCOVA de las variables continuas utilizando la puntuación de la línea base como covariable. Se usaron las diferencias en línea base del ADAS-Cog como segunda covarianza en los análisis. Los 13 modelos de ANCOVA examinaron las diferencias en grupo, tiempo y la interacción entre ambos. De manera adicional, se llevó a cabo una prueba T de Student a los 12 meses para comprobar si los cambios de cada grupo eran diferentes a cero; también se utilizó el test de Jonckheer-Terpstra para el análisis de CIBIC (Chapman et al., 2004).
3. Eficacia de un tratamiento combinado de parches transdermales de rivastigmina y estimulación cognitiva en personas con EA: con un intervalo de confianza del 95% ($p < 0.05$), se analizaron las diferencia en la línea base con una prueba F de Fisher (ANOVA) para la tendencia en las clasificaciones en variables continuas y

chi-cuadrado de Mantel-Haenszel para las variables categóricas. Las comparaciones pre y post tratamiento se realizaron con la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon (D'Onofrio et al., 2014).

4. Eficacia de los efectos de los tratamientos de estimulación cognitiva y con inhibidores de la colinesterasa, sólo y combinados, en los perfiles neuropsicológicos de paciente con EA: con un intervalo de confianza del 95% ($p < 0.05$), los efectos de las intervenciones fueron medidos gracias a la prueba F de Fisher utilizando la aproximación de Satherthwaite. Las comparaciones post hoc por pares fueron corregidas con la prueba de Turkey (Devita et al., 2021).
5. Utilidad de un Sistema Multimedia basado en Internet (IMIS) para la estimulación cognitiva en personas con EA: con un intervalo de confianza del 95% ($p < 0.05$), las mediciones fueron realizadas con un ANOVA unifactorial utilizando la prueba F de Fisher y el chi-cuadrado (Tárraga et al., 2006).

Método de síntesis

Con respecto al proceso de sintetización, toda la información relevante fue desglosada y esquematizada, plasmando así sus características en el Apéndice C (Tablas 3, 4 y 5). La características utilizadas para la tabla son:

- Autor (año).
- Diseño.
- Características de los participantes.
- Comparador.
- Resultados relevantes.

Dentro de los parámetros expuestos explícitamente en los estudios, se cuenta con una muestra de edades comprendidas entre los 54 y los 100 años; también con una diferencia entre sexos equilibrada. Los grupos de participantes fueron creados a demanda del tipo de

diseño experimental utilizado. Estos diseños dieron lugar a un grupo experimental y un grupo control en el caso de los ensayos controlados aleatorizados puros; un grupo experimental y dos grupos control en el caso del estudio de medidas repetidas; y cuatro grupos comparados entre sí en el diseño factorial 2x2.

Todos los estudios ponen su enfoque principalmente sobre el funcionamiento cognitivo de las personas con EA después de haber recibido algún tratamiento no farmacológico, protagonizado por la estimulación cognitiva, en combinación con el farmacológico, con inhibidores de la colinesterasa; dentro de estos se ha buscado comparar la eficacia que presenta el tratamiento combinado con el tratamiento únicamente farmacológico. Como medidas secundarias objeto de este estudio, se encuentran en algunos de los artículos mediciones sobre la sintomatología emocional y el desempeño en las actividades de la vida diaria. Por último, los trabajos exploran diferentes variables relacionadas con el estado funcional, la calidad de vida y el discurso, entre otras.

Evaluación de la certeza de la evidencia y riesgo de sesgos de la publicación

Para conocer correctamente la fiabilidad y validez de los ensayos clínicos se deben evaluar tanto la evidencia como el posible riesgo de sesgos de los estudios incluidos. Para determinar esto se han sometido los trabajos objeto de esta revisión a una evaluación con la herramienta CASPe (Programa de Habilidades de Lectura Crítica Español). Esta herramienta permite, en su variante para ensayos clínicos aleatorizados, comprobar gracias a 11 preguntas si los estudios incluidos en esta revisión sistemática tienen resultados válidos, saber cuáles son esos resultados y si estos son de alguna utilidad. Estos ítems se responden con las alternativas SÍ, NO SÉ y NO (Olmo, R. S., 2017). Finalmente, se le asignan puntuaciones a las alternativas (SÍ = 1 punto; NO SÉ/NO = 0 puntos). Las preguntas que conforman esta batería son:

1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes al tratamiento?
3. ¿Se mantuvo la comparabilidad de los grupos a través del estudio?
4. ¿Fue adecuado el manejo de las pérdidas durante el estudio?
5. ¿Fue adecuada la medición de los desenlaces?
6. ¿Se evitó la comunicación selectiva de los resultados?
7. ¿Cuál es el efecto del tratamiento para cada desenlace?
8. ¿Cuál es la precisión de los estimadores del efecto?
9. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?
10. ¿Se han tenido en cuenta todos los resultados y su importancia clínica?
11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?

La puntuación de los resultados se halla sumando el total de puntos de cada estudio, dando así a mayor calificación una mayor calidad metodológica, mayor validez y menor riesgo de sesgos.

Resultados

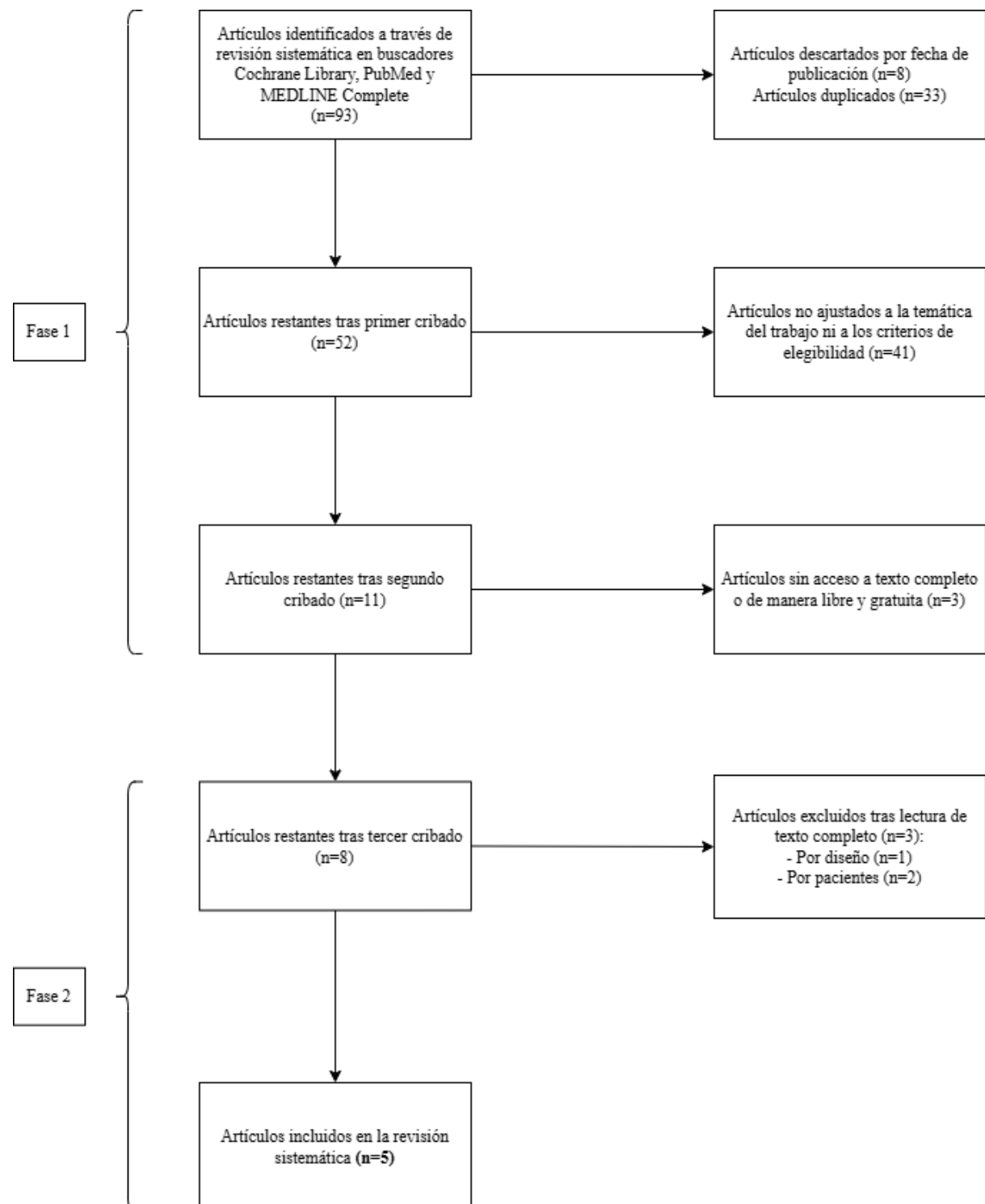
Selección de estudios

En una primera búsqueda se obtuvo un total de 93 artículos con el filtro del idioma, inglés o español. Posteriormente se desecharon aquellos artículos que se encontraron fuera de los límites en las fechas de publicación y aquellos duplicados, quedando así 52 artículos. En este grupo de artículos, se descartaron 41 artículos que no se ajustaban a los criterios de elegibilidad (Apéndice A, Tabla 1). Posteriormente se prescindió de 3 artículos a los que no se podía acceder a su texto completo de manera gratuita. Con los 8 artículos restantes, se procedió a realizar una lectura del texto completo de cada uno de ellos, eliminando 3 por no cumplir con las variables necesarias para su inclusión en esta revisión. Finalmente, la lista

concluyó con un total de 5 artículos (Andersen et al., 2012; Chapman et al., 2004; D’Onofrio et al., 2014; Devita et al., 2021; Tárraga et al., 2006). Los criterios de inclusión y exclusión se encuentran explicitados en el subapartado de *Criterios de elegibilidad*; por otra parte, todos los procesos relacionados con la selección de los estudios se encuentran reflejados en la Figura 1, Apéndice F (Tabla 21), Apéndice G (Tabla 22) y Apéndice H (Tabla 23).

Figura 1

Diagrama de flujo de la selección de artículos incluidos en la revisión



Características de los estudios

En cuanto al estudio presentado por Andersen et al. (2012), su trabajo fue realizado con el objetivo de estudiar los efectos de la terapia de estimulación sobre las funciones cognitivas en habitantes de una comunidad del norte de Noruega con diagnóstico de EA leve o moderada; esta terapia no sólo presenta actividades de estimulación cognitiva, sino que también es acompañada de ejercicio físico, social y sensorial. Como objetivo secundario de su estudio, buscaron examinar si el uso de donepezilo aumentaba el efecto que tenía la terapia sobre el funcionamiento cognitivo. Para la metodología, se hizo uso de un diseño factorial de 2x2 aleatorizado de doble ciego; los participantes que finalizaron el estudio completo conformaban un total de 146 personas de entre 65 y 100 años que, como motivo de inclusión, habían sido diagnosticados recientemente con EA y puntuaron un mínimo de 10 aciertos en el MMSE; los sujetos fueron divididos en 4 grupos entre los que estaban el de donepezilo con terapia de estimulación (n=53), donepezilo con atención estándar (n=37), placebo con terapia de estimulación (n=50) y placebo con atención estándar (n=40), siendo estos números la muestra completa antes de iniciar el programa. Para realizar una medición de los resultados se utilizaron el *Mini Mental State Examination* (MMSE) para los resultados principales; el *Clock Drawing Test* (CDT) y el *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS-Cog) para los resultados secundarios; el *Barthel Index* (BI) para la evaluación de las actividades básicas de la vida diaria; y el *NeuroPsychiatric Inventory* (NI) para identificar sintomatología psiquiátrica. Las intervenciones utilizadas, aunque nombradas anteriormente, fueron la terapia de estimulación y el tratamiento farmacológico con donepezilo. La duración total del programa constó de 1 año con 4 medidas a lo largo de este al iniciarse, a los 4, 8 y 12 meses con los instrumentos mencionados.

En el estudio de Chapman et al. (2004) se lleva a cabo un ensayo controlado aleatorizado con el objetivo de comparar el efecto combinado de la estimulación cognitiva

activa y el donepezilo con el tratamiento únicamente farmacológico para el beneficio de distintas áreas. Entre las áreas que consideraron que se podrían beneficiar de este programa estarían la relevancia del discurso, el rendimiento en capacidades funcionales, la sintomatología emocional, la calidad de vida y en general sobre el funcionamiento global. El proyecto contó con un total de 41 participantes, siendo un 46% hombres y un 54% mujeres en la muestra inicial, con edades entre 64 y 91 años; estos sujetos debían cumplir con los criterios diagnósticos de EA del *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* y *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*. Los sujetos fueron asignados a dos grupos: un grupo experimental con tratamiento combinado y un grupo control con tratamiento farmacológico. Mediciones previas se llevaron a cabo con el *Mini Mental State Examination* (MMSE) y el *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS-Cog); y como medidas principales se utilizaron el *Texas Functional Living Scale* (TFLS), *Neuropsychiatric Inventory* (NPI), el *Quality of Life Questionnaire* (QOL), el *Clinical Interview-Based Impression of Change* (CIBIC) y, a parte, los autores elaboraron una puntuación compuesta del discurso en base a la *Norman Rockwell Print*, al discurso procedural y al *California Proverb Test*. Las intervenciones utilizadas fueron la estimulación cognitivo-comunicativa y la farmacológica con donepezilo, implementadas durante 1 año con medidas de línea base y durante el transcurso del programa.

En el estudio de D'Onofrio et al. (2014) se buscó evaluar la eficacia de un tratamiento combinado de estimulación cognitiva con parches transdermales de rivastigmina para personas con EA. Su ensayo piloto controlado aleatorizado de simple ciego se ejecutó con un total de 90 participantes, 42 hombres y 48 mujeres, de entre 69 y 87 años, y con un diagnóstico de EA. Los sujetos fueron asignados a 2 grupos: un grupo experimental con tratamiento combinado y un grupo control con tratamiento farmacológico únicamente. Durante los 6 meses de programa, se utilizaron medidas pre y post tratamiento con los

siguientes instrumentos: el *Mini Mental State Examination* (MMSE), el *Clinical Dementia Rating* (CDR), la *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D), la *Geriatric Depression Scale* (GDS-15), el *Neuropsychiatric Inventory* (NPI), el *Neuropsychiatric Inventory-Distress* (NPI-D), e *Multidimensional Prognostic Index* (MPI) y la *Comprehensive Geriatric Assessment* ((CGA) [*Activities of Daily Living index* (ADL), *Instrumental Activities of Daily Living scale* (IADL), *Short Portable Mental Status Questionnaire* (SPMSQ), *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS), *Mini Nutritional Assessment* (MNA), *Exton-Smith Scale* (ESS)]).

El trabajo de Devita et al. (2021) parte con el objetivo de investigar los efectos de la estimulación cognitiva y de los inhibidores de la colinesterasa, de manera combinada e individual, en los perfiles neuropsicológicos de pacientes con EA leve. Se utiliza un diseño de medidas repetidas con control inter e intrasujeto aleatorizado. Contaron con un total de 40 participantes, 20 hombres y 20 mujeres, con un diagnóstico de posible EA. Los sujetos se asignaron a tres grupos: un grupo de tratamiento combinado, un grupo de tratamiento no farmacológico y un grupo de tratamiento farmacológico con rivastigmina o donepezilo. Se realizaron medidas pre y post tratamiento en su duración de 3 meses con el *Mini Mental State Examination* (MMSE) y el *Brief Neuropsychological Examination-2* (ENB-2).

Finalizando con el estudio de Tárraga et al. (2006), estos autores desarrollaron un ensayo piloto controlado aleatorizado de simple ciego con el objetivo de determinar la utilidad de un Sistema Multimedia Interactivo basado en Internet (IMIS) para la estimulación cognitiva en personas con EA. Participaron un total de 43 personas mayores de 65 años y con diagnóstico de EA. Estos fueron asignados a tres grupos: un grupo experimental con tratamiento multimedia (IMIS), programa de psicoestimulación integrada (IPP) e inhibidores de la colinesterasa; un grupo control con IPP e inhibidores de la colinesterasa; y un grupo control sólo con inhibidores de la colinesterasa. La medida principal de resultados fue

realizada con la *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive* (ADAS-Cog) y las medidas secundarias se realizaron con el *Mini Mental State Examination* (MMSE), el *Syndrome Kurztest* (SKT), el *Boston Naming Test* (BNT), el *Verbal Fluency*, el subtest de *Story Recall* del *Rivermead Behavioral Memory Test* (RBMT), la *Rapid Disability Rating Scale-2* (RDRS-2) y la *Global Deterioration Scale* (GDS). El trabajo tuvo una duración total de 24 semanas con medida pre tratamiento, a las 12 semanas y post tratamiento.

Todas las características de los estudios se encuentran reflejadas en el Apéndice D (Tablas 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15).

Riesgo de sesgo de los estudios individuales

Las variables medidas para determinar el riesgo de sesgo de los diferentes estudios que componen este trabajo se tomaron en base a las ya expuestas en el *Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones* (Centro Cochrane Iberoamericano, 2012). Estas variables son:

- Generación de la secuencia (sesgo de selección).
- Ocultamiento de la selección (sesgo de selección).
- Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización).
- Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección).
- Datos de resultado incompleto (sesgo de desgaste).
- Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación).

En el estudio de Andersen et al. (2012) se puede observar un riesgo alto en los dominios referentes a los sesgos de detección y de desgaste, al igual que un riesgo poco claro en el sesgo de notificación y otros sesgos. El resto de dominios mantiene un riesgo bajo.

Para el estudio de Chapman et al. (2004) se ha determinado nivel de alto riesgo en los dominios pertenecientes a los sesgos de realización, detección y desgaste, manteniendo un riesgo poco claro en el dominio de ocultamiento de la asignación (sesgo de selección).

Presenta un riesgo de sesgo bajo para los dominios de generación de la secuencia (sesgo de selección) y de notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación).

En cuanto al trabajo de D'Onofrio et al. (2014), se manifiesta la presencia de un alto riesgo tanto para los dominios de ocultamiento de la asignación (sesgo de selección) como para los dominios de los participantes y del personal (sesgo de realización), y de los evaluadores del resultado (sesgo de detección); también muestra un riesgo poco claro en los dominios de generación de la secuencia (sesgo de selección) y de notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación). Se determina un nivel de riesgo bajo en el dominio referente al sesgo de desgaste.

En cuanto al estudio de Devita et al. (2021), se ha concluido que los dominios pertenecientes a los sesgos de selección, realización y detección manifiestan niveles altos de riesgo; mientras que el resto de dominios muestran niveles de riesgo bajos.

Para el último trabajo que conforma esta revisión, el de Tárraga et al. (2006), se encuentra un alto riesgo en los dominios de ocultamiento de la asignación (sesgo de selección), cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización), y cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección); así como existe riesgo poco claro en el dominio de generación de la secuencia (riesgo de selección). El resto de dominios presenta un nivel de riesgo bajo.

La distribución de los niveles de riesgo para cada uno de los dominios, contando con los resultados extraídos de los cinco estudios son:

- Generación de la secuencia: un estudio con riesgo alto, dos estudios con riesgo poco claro y dos estudios con riesgo bajo.
- Ocultamiento de la asignación: tres estudios con riesgo alto, un estudio con riesgo poco claro y otro con riesgo bajo.

- Cegamiento de los participantes y del personal: cuatro estudios con riesgo alto y uno con riesgo bajo.
- Cegamiento de los evaluadores del resultado: todos los estudios presentaron un riesgo de sesgo alto.
- Datos de resultado incompleto: dos estudios con riesgo alto y tres con riesgo bajo.
- Notificación selectiva de los resultados: un estudio con riesgo poco claro y cuatro con riesgo bajo.

Todos los datos utilizados para la realización de este subapartado se encuentran reflejados en el Apéndice E, incluyendo las tablas de riesgo de sesgos (Tablas 16, 17, 18, 19 y 20), el resumen del riesgo de sesgo para cada estudio (Figura 2) y el porcentaje que representa cada uno de los sesgos (Figura 3).

Resultados de los estudios individuales

Empezando por el estudio de Andersen et al. (2012), no se encontraron diferencias significativas en la evolución temporal entre los participantes que recibieron terapia de estimulación y atención estándar en el desempeño cognitivo según el MMSE, CDT y ADAS-Cog. Las medidas realizadas a lo largo del año tampoco muestran diferencias en el desempeño con la adición de donepezilo y placebo. Al comparar la terapia de estimulación con el donepezilo tampoco se mostraron diferencias significativas en el funcionamiento cognitivo en los análisis a lo largo de las intervenciones para CDT y ADAS-Cog, aunque sí mostraron una significatividad limítrofe en el MMSE ($p = 0.042$). El grupo que recibió tratamiento combinado no mostró diferencias significativas con el grupo que recibió placebo y atención estándar. Las características demográficas fueron correctamente balanceadas entre los grupos; de los 187 sujetos iniciales, 146 completaron el seguimiento anual, abandonando 41 participantes (deterioro de la enfermedad, comorbilidad, muerte y otras razones). 22 participantes abandonaron el grupo con donepezilo y 8 el grupo con placebo debido a efectos

adversos. 17 participantes del grupo con donepezilo reportaron diferentes efectos gastrointestinales siendo poco común en el grupo con placebo. En dos casos los efectos fueron temporales y continuaron el estudio, en los otros se mantuvieron los efectos y el tratamiento farmacológico fue interrumpido.

En cuanto al trabajo de Chapman et al. (2004), no se encontraron diferencias entre grupos en MMSE desde línea base, pero sí diferencias significativas en ADAS-Cog mostrando menor deterioro en el grupo experimental ($p < 0.05$). El grupo experimental se mantuvo en sus puntuaciones en el MMSE mientras que el grupo control sufrió un deterioro significativo. No se hallaron diferencias significativas en la relevancia del discurso ($p = 0.12$), sufriendo el grupo experimental cambios no significativos y el grupo control un deterioro significativo. Ambos grupos sufrieron deterioro en sus capacidades funcionales (TFLS), aunque en mayor medida el grupo control que el grupo experimental, pero sin variaciones significativas entre ellos. No se presentaron resultados significativos en lo que respecta a sintomatología emocional en el inventario de severidad (NPI-SI [*Severity Index*]), pero sí en el estrés del cuidador (NPI-CGD [*Caregiver Distress*]; $p < 0.05$); se apreciaron diferencias en la subescala de Irritabilidad (SI) ($p < 0.01$) y CGD ($p < 0.001$); también se encontraron tendencias en la subescala de Apatía (SI) en la interacción grupo x tiempo y grupo, así como en el grupo de tratamiento combinado; a parte de una tendencia al aumento de Irritabilidad (SI) en el grupo control ($p = 0.086$). No se apreciaron cambios significativos en la calidad de vida de los participantes medidos con el QOL. El funcionamiento global, medido con el CIBIC, mostró diferencias significativas favorables para el grupo experimental ($p < 0.001$).

En el estudio llevado a cabo por D'Onofrio et al. (2014) hicieron aparición cambios intragrupalmente significativos tras 6 meses en el grupo experimental, mostrando mejores puntuaciones o reducciones sintomatológicas en MMSE ($p < 0.05$), CDR ($p < 0.01$), NPI ($p <$

0.001), NPI-D ($p < 0.001$), HDRS-21 ($p < 0.001$) y GDS-15 ($p < 0.001$). Por otra parte, ambos grupos sufrieron mejoras significativas después de 6 meses en ADL, IADL, MNA, ESS y MPI. Se hallaron diferencias intergrupales significativas a favor del grupo experimental en ADL ($p = 0.001$), IADL ($p < 0.001$), MNA ($p < 0.05$), ESS ($p = 0.044$) y el MPI ($p < 0.001$). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el CIRS y el número de fármacos tomados. Ambos grupos mejoraron significativamente su deterioro multidimensional situándose en el grado MPI-1 asociado con menor riesgo de muerte, aunque el grupo experimental un 31.1% mientras que el grupo control un 11.1%.

Con respecto al estudio de Devita et al. (2021), los análisis arrojaron diferencias significativas intergrupales en las puntuaciones del MMSE a favor del grupo AChEI + CS sobre el grupo AChEI ($p < 0.05$) y a favor del grupo CS sobre el grupo AChEI ($p < 0.01$); aunque no se apreciaron diferencias significativas entre los grupos AChEI + CS y CS. También se observó una interacción significativa entre grupo y tiempo en las puntuaciones totales de ENB-2 ($p < 0.05$), aunque las comparaciones post hoc no mostraron contrastes por pares significativos entre condiciones ($p = 0.216$). A excepción de la “prueba de memoria en prosa de recuerdo inmediato”, se mostraron efectos en grupo y tiempo ($p < 0.05$ en ambos). Las puntuaciones post tratamiento fueron significativamente mejores que las pre tratamiento ($p < 0.05$); también hubo diferencias a favor del grupo CS sobre el grupo AChEI ($p < 0.05$), pero no entre los grupos AChEI y AChEI + CS ni los grupos AChEI + CS y CS; las comparaciones post hoc mostraron diferencias significativas entre los grupos AChEI y CS durante el tratamiento ($p < 0.05$). Sin contar la “prueba de memoria en prosa de recuerdo retardado”, el grupo AChEI + CS mostró mejoras significativas con respecto a la medida pre tratamiento ($p < 0.05$), mayores puntuaciones en la medida post ($p = 0.042$) e interacción tiempo x grupo ($p < 0.05$); siendo más específicos al nombrar que el grupo AChEI + CS mostró cambios significativos positivos entre medidas ($p < 0.05$). En lo referente al test de

memoria con interferencia, no hubo cambios significativos en comparación post hoc ($p = 0.232$), pero sí en los análisis previos ($p < 0.05$).

Finalizando con el estudio de Tárraga et al. (2006), el grupo experimental tuvo puntuaciones ligeramente peores durante la línea base en MMSE ($p = 0.046$), aunque no fue así para el ADAS-Cog y el SKT. Tras 12 semanas se observaron mejoras significativas del grupo experimental y el grupo control IPP con respecto al grupo control ChEI en el ADAS-Cog ($p < 0.05$) y MMSE ($p < 0.05$), aunque los tres grupos difirieron entre sí en estas mismas escalas ($p < 0.01$ y $p < 0.001$ respectivamente). Tras 24 semanas los tres grupos seguían manteniendo diferencias en ambas escalas ($p = 0.06$ y $p = 0.01$). Reanálisis también mostraron cambios significativos favorables del grupo experimental sobre el grupo control ChEI en ADAS-Cog ($p < 0.05$); también mejoraron los grupos experimental y control IPP con respecto al grupo control ChEI en MMSE ($p < 0.05$); sin embargo, no se produjeron cambios significativos en SKT entre los grupos ni en la interacción grupo x tiempo. Tampoco se encontraron diferencias significativas en las evaluaciones funcionales (RDRS-2) a lo largo de todo el estudio. En general, se observaron mejoras del grupo experimental en todos los dominios cognitivos, en especial de la memoria y la atención

Todos los resultados pertenecientes a los estudios incluidos en esta revisión se encuentran plasmados en el Apéndice D (Tablas 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15).

Resultados de la síntesis

Teniendo en cuenta todos los artículos incluídos, los trabajos arrojan un conjunto de 360 sujetos, estando estos equilibrados entre hombres y mujeres. Todos ellos cuentan con un diagnóstico EA y las localizaciones geográficas de las muestras poblacionales tomadas son heterogéneas.

En cuanto al principal interés de esta revisión, todos los estudios incluídos en este trabajo evaluaron de una manera u otra el funcionamiento cognitivo antes y después de los

tratamientos utilizados. Estas evaluaciones fueron llevadas a cabo por escalas como son la MMSE, CDT, ADAS-Cog, CDR, ENB-2, SKT, *Verbal Fluency*, RBMT y GDS. En general, a excepción del trabajo de Andersen et al. (2012), todos los resultados de los estudios parecen indicar una mejora de las capacidades cognitivas o un enlentecimiento del deterioro de las mismas en todos los grupos en los que se aplicó la terapia no farmacológica en combinación con los inhibidores de la colinesterasa frente a aquellos grupos en los que se implementó la terapia farmacológica únicamente (Chapman et al., 2004; D’Onofrio et al., 2014; Devita et al., 2021; Tárraga et al. 2006).

En cuanto a la eficacia que tiene el tratamiento conjunto sobre la sintomatología emocional y las actividades de la vida diaria, los estudios también parecen exponer diferencias significativas a esta modalidad de terapia. Para la sintomatología emocional se usaron pruebas como el NPI, HAM-D, GDS-15 y NPI-D, dando resultados que podrían sugerir una reducción en aspectos como la apatía, la irritabilidad, sintomatología depresiva u otra de carácter neuropsiquiátrico; incluso se propone la posibilidad de llegar a disminuir el estrés sufrido por los cuidadores (Chapman et al, 2004; D’Onofrio et al 2014). En lo que respecta a las actividades de la vida diaria medidas con pruebas como el TFLS, MPI, RDRS-2 y algunas incluidas en el CGA; algunos estudios sí mostraron diferencias a favor del grupo con tratamiento combinado (Chapman et al., 2004; D’Onofrio et al., 2014) aunque otro no encontró diferencias significativas (Tárraga et al., 2006).

A parte de estos objetivos, otro estudio enfocó también sus metas en evaluar la relevancia del discurso tras el tratamiento de estimulación cognitivo-comunicacional. En este no se encontraron mejoras para el grupo experimental, pero sí un empeoramiento significativo en el grupo control (Chapman et al., 2004).

Estos resultados se encuentran reflejados en el Apéndice C (Tablas 3, 4 y 5).

Certeza de la evidencia y riesgo de sesgos

Las puntuaciones plasmadas en la batería de preguntas de la herramienta CASPe, explicada en el subapartado de *Evaluación de la certeza de la evidencia y riesgo de sesgos de la publicación*, ha arrojado las siguientes puntuaciones totales para los estudios:

- Andersen et al. (2012): 9 puntos.
- Chapman et al. (2004): 8 puntos.
- D’Onofrio et al. (2014): 9 puntos.
- Devita et al. (2021): 8 puntos.
- Tárraga et al. (2006): 9 puntos.

Estos datos exponen una mayor calidad metodológica y una menor probabilidad de sesgos para los estudios de Andersen et al. (2012), D’Onofrio et al. (2014) y Tárraga et al. (2006), con 9 puntos, sobre los trabajos de Chapman et al. (2004) y Devita et al. (2021), con 8 puntos. Estos resultados se encuentran reflejados en el Apéndice I (Tabla 24).

Discusión

Tras el análisis de la información extraída de los artículos que conforman esta revisión sistemática (Andersen et al., 2021; Chapman et al., 2004; D’Onofrio et al., 2014; Devita et al., 2021; Tárraga et al., 2006), podemos determinar que el tratamiento combinado de terapia de estimulación cognitiva junto al uso de fármacos inhibidores de la colinesterasa, como son el donepezilo o la rivastigmina, constituye un tratamiento eficaz en adultos mayores con enfermedad de Alzheimer, pudiendo actuar no sólo sobre las capacidades cognitivas sino en otras áreas como la sintomatología emocional o el funcionamiento en las actividades de la vida diaria.

La progresión de la enfermedad en los participantes de los estudios se ve enlentecida en aquellos grupos en los que se realiza el tratamiento combinado sobre el tratamiento

farmacológico único, siendo esto un resultado esperable debido a la implementación de una terapia complementaria enfocada hacia el mantenimiento y/o mejora de los dominios cognitivos en adultos mayores (Chapman et al., 2004; D'Onofrio et al., 2014; Devita et al., 2021; Tárraga et al., 2006).

A parte de sobre las áreas objetivo de este trabajo, el tratamiento combinado también tiene efectos beneficiosos sobre diferentes áreas como son el riesgo de mortalidad, el discurso, el bienestar emocional y el funcionamiento global (Chapman et al., 2004; D'Onofrio et al., 2014).

Como aspecto en común de todos los estudios, los autores se abstuvieron de incluir dentro de sus participantes a personas que presentaran diferentes problemáticas de índole médico como historiales de abuso de alcohol y sustancias, diversas problemáticas sensoriales (ceguera, sordera, ...), trastornos psiquiátricos o neurológicos, ... Cabe destacar que los ensayos que forman parte de esta revisión sistemática se enfocan en pacientes de EA con una gravedad leve a moderada, puesto que es la muestra donde se ha demostrado la eficacia de la terapia de estimulación cognitiva.

Analizando las limitaciones de los estudios incluidos en esta revisión sistemática, se puede observar un importante riesgo de sesgos, examinados gracias a la herramienta de Colaboración Cochrane, en todo el abanico de trabajos que indica que muchos de los estudios presentan una baja calidad metodológica. El aspecto más notorio y que se repite en todos los artículos se encuentra en el sesgo de detección, a la hora de cegar a los evaluadores del resultado, en el que ninguno de los estudios utilizó ninguna técnica de cegamiento de triple ciego para enmascarar los resultados a las personas encargadas de evaluar los estudios. A parte de esto, los estudios que conforman esta revisión no llegan a obtener más de un 50% de bajo riesgo en ninguno de los tipos de sesgo a excepción del sesgo de notificación; también muestran un mínimo de tres altos riesgos de sesgos en cada uno de los artículos, a excepción

del realizado por Andersen et al. (2012), aunque ninguno llega a librarse de obtener un riesgo poco claro en alguno de sus diferentes categorías de sesgo.

Centrándonos en el uso de la herramienta CASPe, se pueden observar mejores pronósticos en la certeza de la evidencia, pero los estudios no quedan libres de incógnitas en cuanto a la aleatorización de los participantes, la comparabilidad de los grupos, el manejo de las pérdidas y la evitación de la comunicación selectiva. Cabe destacar que los resultados obtenidos para esta herramienta se encuentran sujetos a la subjetividad del autor de esta revisión.

En cuanto a otros sesgos no evaluados por la herramienta nombrada anteriormente, podemos encontrar otros factores propios de cada uno de los estudios como diferencias en la línea base entre grupos antes de llevar a cabo las intervenciones (Andersen et al., 2012) o la falta de un mayor número de participantes en las muestras (Andersen et al., 2012; D'Onofrio et al., 2014; Devita et al., 2021). A su vez se pueden contar como otros tipos de sesgos aquellos circunscritos a la elección de los propios diseños experimentales. Por ejemplo, en aquellos ensayos clínicos aleatorizados con medida pre y post tratamiento se pueden encontrar distintas amenazas como el efecto del experimentador; la sensibilización y regresión en la instrumentación; la artificialidad de la intervención; y las posibles interacciones entre medida pre y el propio tratamiento, o entre la selección y el tratamiento. En los diseños de medidas repetidas se pueden encontrar amenazas en los efectos del orden (efectos de la práctica y de arrastre); la mortandad experimental y la necesidad de elaborar materiales equivalentes. Por último, para los diseños factoriales se evidencia la necesidad de un mayor número de participantes que para otros tipos de diseños; una mayor necesidad de tiempo; y dificultades en las interpretaciones de las interacciones (Quintanilla Cobián et al., 2020).

En cuanto a las limitaciones encontradas en esta revisión, y como aquella que pudiera tener una influencia directa sobre todas las demás, se encuentra la inclusión de un solo revisor en este trabajo; esto aumenta las posibilidades de omitir información importante, malinterpretar los resultados, etc. Otros tipos de restricciones también fueron encontradas en el proceso de búsqueda bibliográfica como la falta de ensayos clínicos aleatorizados que integraran los participantes y tratamientos no farmacológicos objeto de esta revisión, la ausencia de estudios que trataran aspectos como la seguridad de los fármacos administrados o la falta de respuesta por parte de autores de artículos de interés a través de ResearchGate. También se puede señalar la ausencia de más estudios que conformaran la revisión, alcanzando un total de solo 5 artículos; el uso de muestras relativamente pequeñas, siendo la mayor de 146 participantes; una corta temporalidad en las intervenciones de los estudios elegidos, llegando a un máximo de 1 año de duración; y la inexistencia de trabajos realizados en España. En lo que respecta a los límites de las fechas de publicación, se mostraron unas restricciones bastante laxas al poder buscar artículos de hasta 21 años de antigüedad, desde la fecha de realización de este trabajo; pero debido a la falta de bibliografía pertinente al objeto de este estudio, la carencia de artículos de libre acceso sobre los que trabajar, la importancia de la inclusión de los artículos obtenidos y la relevancia de la temática a tratar, se decidió tomar en consideración la evidencia científica pertinente al espacio de tiempo delimitado en los criterios de elegibilidad para esta revisión sistemática. A su vez, también se mantuvo un estudio que no usaba una terapia de estimulación cognitiva “pura”, sino terapia de estimulación, que además de la estimulación de las capacidades cognitivas también trabaja sobre las físicas, sociales y sensoriales; esto se justifica gracias a la falta de acceso gratuita a artículos científicos relevantes para esta revisión.

En definitiva, los resultados obtenidos de los estudios revisados nos indican que el tratamiento combinado de terapia de estimulación cognitiva e inhibidores de la colinesterasa

constituye una terapia eficaz para adultos con EA, respondiendo de manera afirmativa a la pregunta PICO de este trabajo. Esta terapia afecta de manera positiva sobre los dominios cognitivos, la sintomatología emocional (apatía, síntomas depresivos, irritabilidad, síntomas neuropsiquiátricos) y la funcionalidad de los pacientes en su día a día.

Las conclusiones de estos estudios apoyan el uso y la regularización de esta terapia psicológica en centros sociosanitarios con carácter obligatorio para personas no sólo con EA, sino con otras demencias debido al apoyo científico de esta (Coen et al., 2011; Spector et al., 2003) de manera complementaria al ya notorio uso de fármacos como el donepezilo, la rivastigmina o la galantamina, debido a que permiten mejorar la funcionalidad, la calidad de vida de los pacientes y los años de vida funcionales. A este respecto, cabe destacar la implicación de este estudio en las políticas sociosanitarias, planteando que la implementación de los tratamientos psicológicos de estimulación cognitiva sean obligatorios para el tratamiento de pacientes diagnosticados de EA u otro tipo de demencia, en base a los beneficios demostrados para su salud y bienestar.

Como recomendaciones para futuras investigaciones, hace falta la realización de ensayos clínicos controlados aleatorizados centrados en este tipo de demencia concreta puesto que no se puede encontrar suficiente literatura científica de acceso libre de esta temática. Por otra parte, se hace evidente la necesidad de crear un protocolo estandarizado de terapia de estimulación cognitiva para aumentar la comparabilidad de los resultados de los estudios, dando la posibilidad de optimizar así los protocolos de actuación. También se debe analizar la dualidad coste-beneficio de la implementación de esta terapia combinada a través de la observación de los resultados a largo plazo que ofrece la misma, analizando el impacto que tiene tanto sobre las personas que padecen la EA como sobre los servicios y el personal que forman parte de los cuidados. Además sería aconsejable llevar a cabo ensayos longitudinales con mayores muestras poblacionales, incluyendo también estudios españoles,

para conocer en profundidad los efectos a largo plazo de estos tratamientos, permitiendo conocer si su efectividad se mantiene con el transcurso de los años en personas con EA.

Atendiendo a lo expuesto en esta revisión sistemática, se hace notable la importancia de expandir el reconocimiento de este tratamiento integral no sólo para preservar las capacidades cognitivas de estas personas, sino también para dignificar la situación en la que se encuentran y mejorar la calidad de vida tanto de ellas como de amigos, familiares, cuidadores o profesionales sanitarios que las rodean.

Referencias

- American Psychiatric Association. (2014). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Recuperado el 18 de diciembre de 2024 en <https://www.federaciocatalanadah.org/wp-content/uploads/2018/12/dsm5-manualdiagnosticoyestadisticodelostrastornosmentales-161006005112.pdf>
- Andersen, F., Viitanen, M., Halvorsen, D. S., Straume, B., Wilsgaard, T., & Engstad, T. A. (2012). The effect of stimulation therapy and donepezil on cognitive function in Alzheimer's disease. A community based RCT with a two-by-two factorial design. *BMC neurology*, 12, 1-10. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-59>
- Cammisuli, D. M., Danti, S., Bosinelli, F., & Cipriani, G. (2016). Non-pharmacological interventions for people with Alzheimer's Disease: A critical review of the scientific literature from the last ten years. *European Geriatric Medicine*, 7(1), 57-64. <https://doi.org/10.1016/j.eurger.2016.01.002>
- Canavesio, F., & Aldazabal, S. P. (2025). *Musicoterapia y promoción del cuidado de los equipos de salud: relevamiento de los dispositivos de musicoterapia orientados a la promoción del cuidado de los equipos de salud de los hospitales públicos de CABA implementados durante el 2024* (Tesis de doctorado, Universidad del Salvador).

<https://racimo.usal.edu.ar/8984/1/5000265090-Musicoterapia%20y%20promoci%C3%B3n%20del%20cuidado%20de%20los%20equipos%20de%20salud%20.pdf>

Centro Cochrane Iberoamericano (2012). *Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0*. Barcelona. Recuperado de

https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/Manual_Cochrane_510_reduit.pdf

Chapman, S. B., Weiner, M. F., Rackley, A., Hynan, L. S., & Zientz, J. (2004). Effects of cognitive-communication stimulation for Alzheimer's disease patients treated with donepezil. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2004/085\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2004/085))

Coen, R. F., Flynn, B., Rigney, E., O'Connor, E., Fitzgerald, L., Murray, C., ... & Edgeworth, J. (2011). Efficacy of a cognitive stimulation therapy programme for people with dementia. *Irish Journal of Psychological Medicine*, 28(3), 145-147.

<https://doi.org/10.1017/S0790966700012131>

Corbett, A., Smith, J., Creese, B., & Ballard, C. (2012). Treatment of behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease. *Current treatment options in neurology*, 14, 113-125. <https://doi.org/10.1007/s11940-012-0166-9>

de Almeida, A. M., de Moraes, F. C. A., Souza, M. E. C., Cardoso, J. H. C. O., Tamashiro, F., Miranda, C., ... & Kelly, F. A. (2024). Bright Light Therapy for Nonseasonal Depressive Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA psychiatry*.

<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2024.2871>

De Luca, R., Calderone, A., Gangemi, A., Rifichi, C., Bonanno, M., Maggio, M. G., ... & Calabrò, R. S. (2024). Is virtual reality orientation therapy useful to optimize cognitive and behavioral functioning following severe acquired brain injury? An exploratory study. *Brain sciences*, 14(5), 410.

<https://doi.org/10.3390/brainsci14050410>

Devita, M., Masina, F., Mapelli, D., Anselmi, P., Sergi, G., & Coin, A. (2021).

Acetylcholinesterase inhibitors and cognitive stimulation, combined and alone, in treating individuals with mild Alzheimer's disease. *Aging Clinical and Experimental Research*, 1-7. <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01837-8>

D'Onofrio, G., Sancarlo, D., Addante, F., Ciccone, F., Cascavilla, L., Paris, F., ... & Pilotto, A. (2014). A pilot randomized controlled trial evaluating an integrated treatment of rivastigmine transdermal patch and cognitive stimulation in patients with Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*, 30(9), 965-975.

<https://doi.org/10.1002/gps.4247>

Donoso, A. (2003). La enfermedad de Alzheimer. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 41, 13-22. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272003041200003>

Quintanilla Cobián, L., García-Gallego, C., Rodríguez-Fernández, R., Fontes de Gracia, S., Sarriá Sánchez, E. (2020). *Fundamentos de Investigación en Psicología*. Editorial UNED. <https://bit.ly/41Pk52j>

Georgievska-Nanevska, E. (2019). La eficacia del psicoanálisis y la terapia psicodinámica. *Revista Del Centro Psicoanalítico de Madrid*, 36, 4-12.

<https://www.centropsicoanaliticomadrid.com/wp-content/uploads/2019/09/RevistaCPM-36.pdf#page=4>

Hall, L., Orrell, M., Stott, J., & Spector, A. (2013). Cognitive stimulation therapy (CST): neuropsychological mechanisms of change. *International Psychogeriatrics*, 25(3), 479-489. <https://doi.org/10.1017/S1041610212001822>

Keystone Clinic & Surgery. (13 de junio de 2023). *Dementia*.

<https://keystonemedical.com.sg/dementia/>

Lee, S. B., Park, C. S., Jeong, J. W., Choe, J. Y., Hwang, Y. J., Park, C. A., ... & Kim, K. W.

(2009). Effects of spaced retrieval training (SRT) on cognitive function in Alzheimer's

disease (AD) patients. *Archives of gerontology and geriatrics*, 49(2), 289-293.

<https://doi.org/10.1016/j.archger.2008.10.005>

Li, X. L., Hu, N., Tan, M. S., Yu, J. T., & Tan, L. (2014). Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease. *BioMed research international*, 2014(1), 927804.

<https://doi.org/10.1155/2014/927804>

Mayo Clinic. (7 de noviembre de 2024). *Enfermedad de Alzheimer*.

<https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/alzheimers-disease/symptoms-causes/syc-20350447>

Mei, X., Zou, C. J., Zheng, C. Y., Hu, J., & Zhou, D. S. (2024). Effect of bright-light therapy on depression and anxiety of a patient with Alzheimer's disease combined with sleep disorder: A case report. *World Journal of Psychiatry*, 14(12), 1982.

<https://doi.org/10.5498/wjp.v14.i12.1982>

Mena Roa, M. (21 de septiembre de 2022). *Los casos de demencia podrían ser más frecuentes en el futuro*. Statista.

<https://es.statista.com/grafico/28296/numero-estimado-de-personas-con-demencia-por-cada-1000-habitantes/>

National Institute on Aging. (12 de septiembre de 2023). *How Is Alzheimer's Disease Treated?*. National Institutes of Health.

<https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-treatment/how-alzheimers-disease-treated>

National Institute on Aging. (18 de octubre de 2022). *What Are the Signs of Alzheimer's Disease?*. National Institutes of Health.

<https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-symptoms-and-diagnosis/what-are-signs-alzheimers-disease#preclinical-alzheimer-s-disease>

Olmo, R. S. (2017). Programa de habilidades en lectura crítica español (CASPe). *NefroPlus*, 9(1), 100-101.

<https://www.revistanefrologia.com/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=X1888970017612483&r=498>

Organización Mundial de la Salud. (15 de marzo de 2023). *Dementia*.

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ...

& Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting

systematic reviews. *bmj*, 372. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Pérez Menéndez, A. (19 de septiembre de 2024). *Las demencias ya suponen el 8% del total*

de defunciones que se producen cada año en España. Sociedad Española de

Neurología. <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link451.pdf>

Porsteinsson, A. P., Isaacson, R. S., Knox, S., Sabbagh, M. N., & Rubino, I. (2021).

Diagnosis of early Alzheimer's disease: clinical practice in 2021. *The journal of*

prevention of Alzheimer's disease, 8(3), 371-386.

<https://doi.org/10.14283/jpad.2021.23>

Spector, A., Thorgrimsen, L., Woods, B. O. B., Royan, L., Davies, S., Butterworth, M., &

Orrell, M. (2003). Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy

programme for people with dementia: randomised controlled trial. *The British Journal*

of Psychiatry, 183(3), 248-254. <https://doi.org/10.1192/bjp.183.3.248>

Tárraga, L., Boada, M., Modinos, G., Espinosa, A., Diego, S., Morera, A., ... & Becker, J. T.

(2006). A randomised pilot study to assess the efficacy of an interactive, multimedia

tool of cognitive stimulation in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology,*

Neurosurgery & Psychiatry, 77(10), 1116-1121.

<https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.086074>

Woods, B., O'Philbin, L., Farrell, E. M., Spector, A. E., & Orrell, M. (2018). Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane database of systematic reviews*, (3).

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001120.pub3>

Woods, B., Rai, H. K., Elliott, E., Aguirre, E., Orrell, M., & Spector, A. (2023). Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane database of systematic reviews*, (1).

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD005562.pub3>

Apéndice A

Tabla 1

Criterios de inclusión

Criterios de inclusión
1. Diseño: ensayo clínico controlado aleatorizado.
2. Publicados desde 2004.
3. Adultos con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer.
4. Parámetros sobre la eficacia de la terapia combinada de terapia de estimulación cognitiva junto al tratamiento con fármacos inhibidores de la colinesterasa.
5. Idioma: inglés o español.
6. Acceso a texto completo.
7. Acceso libre y gratuito.

Apéndice B

Tabla 2

Estrategias de búsqueda

Cochrane Library	(Alzheimer Disease) AND ((Cholinesterase Inhibitors) OR (Rivastigmine) OR (Donepezil) OR (Galantamine)) AND ((Cognitive Stimulation Therapy) OR (CST) OR (CS))
PubMed	(Alzheimer Disease) AND ((Cholinesterase Inhibitors) OR (Rivastigmine) OR (Donepezil) OR (Galantamine)) AND ((Cognitive Stimulation Therapy) OR (CST) OR (CS))
MEDLINE Complete (+ CINAHL with Full Text & APA PsychInfo)	(Alzheimer Disease) AND ((Cholinesterase Inhibitors) OR (Rivastigmine) OR (Donepezil) OR (Galantamine)) AND ((Cognitive Stimulation Therapy) OR (CST) OR (CS))

Apéndice C

Tabla 3
Métodos de síntesis I

Autor (año)	Diseño	Características de los participantes	Comparador	Resultados relevantes
Andersen et al. (2012)	Diseño factorial 2x2 aleatorizado (ECA) de doble ciego.	n = 146 Sexo: no especificado. Edad: entre 65 y 100 años. Diagnóstico: EA.	Grupo 1: terapia de estimulación + donepezilo. Grupo 2: atención estándar + donepezilo. Grupo 3: terapia de estimulación + placebo. Grupo 4: atención estándar + placebo.	Sin cambios significativos entre la terapia de estimulación y la atención estándar, o entre tratamiento con donepezilo y placebo. Disminución significativa de las capacidades cognitivas del grupo con sólo donepezilo.
Chapman et al. (2004)	Ensayo controlado aleatorizado.	n = 41 Sexo: 46% hombres y 54% mujeres (en muestra inicial). Edad: entre 54 y 91 años. Diagnóstico: cumplimiento de criterios del <i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke</i> y <i>Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i> .	Grupo experimental: tratamiento de estimulación cognitivo-comunicativa + donepezilo. Grupo control: tratamiento con donepezilo.	Tratamiento de estimulación parece añadir beneficios sobre el que posee el tratamiento farmacológico; este mejora diversas funciones estudiadas a través de las escalas del estudio.

Tabla 4*Métodos de síntesis II*

Autor (año)	Diseño	Características de los participantes	Comparador	Resultados relevantes
D'Onofrio et al. (2014)	Ensayo piloto controlado aleatorizado (ECA) de simple ciego.	n = 90 Sexo: 42 hombres y 48 mujeres. Edad: entre 69 y 87 años. Diagnóstico: EA.	Grupo experimental: estimulación cognitiva + rivastigmina. Grupo control: rivastigmina.	Mejoras significativas del grupo experimental sobre el control en cognición, depresión y sintomatología neuropsiquiátrica, riesgo de mortalidad y estado funcional.
Devita et al. (2021)	Diseño de medidas repetidas con control inter e intrasujeto aleatorizado (ECA)	n = 40 Sexo: 20 hombres y 20 mujeres. Edad: no especificado. Diagnóstico: EA probable.	Grupo 1: tratamiento combinado. Grupo 2: tratamiento farmacológico. Grupo 3: tratamiento de estimulación cognitiva.	En general, se muestran beneficios de los grupos con tratamiento de estimulación cognitiva sobre el que es únicamente farmacológico, aunque no se encuentran diferencias entre los dos primeros.

Tabla 5*Métodos de síntesis III*

Autor (año)	Diseño	Características de los participantes	Comparador	Resultados relevantes
Tárraga et al. (2006)	Ensayo piloto controlado aleatorizado (ECA) de simple ciego.	n = 43 Sexo: no especificado. Edad: mayores de 65 años. Diagnóstico: EA.	Grupo experimental: tratamiento multimedia (IMIS) + programa de psicoestimulación integrada (IPP) + inhibidores de la colinesterasa (ChEI). Grupo control IPP: IPP + ChEI. Grupo control ChEL: ChEL únicamente.	Mejoras generales del grupo experimental en todos los dominios. Diferencias significativas favorables del grupo experimental y grupo control IPP sobre el grupo control ChEL.

Apéndice D

Tabla 6

Características del estudio de Andersen et al. (2012) I

Andersen, F., Viitanen, M., Halvorsen, D. S., Straume, B., Wilsgaard, T., & Engstad, T. A. (2012). The effect of stimulation therapy and donepezil on cognitive function in Alzheimer's disease. A community based RCT with a two-by-two factorial design. <i>BMC neurology</i>, 12, 1-10. https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-59	
Objetivos	Metodología
Estudiar los efectos de la terapia de estimulación sobre la función cognitiva en habitantes de una comunidad del norte de Noruega con EA leve a moderada; como objetivo secundario, examinar si el donepezilo aumenta el efecto de la terapia de estimulación sobre el funcionamiento cognitivo.	Diseño Diseño factorial de 2x2 aleatorizado (ECA) de doble ciego. Muestra Números de participante totales que finalizaron el estudio completo (n=146) Sexo: no especificado. Edad: entre 65 y 100 años. Diagnóstico: EA. Método Sujetos asignados a 4 grupos: donepezilo con terapia de estimulación (n=53), donepezilo con atención estándar (n=37), placebo con terapia de estimulación (n=50) y placebo con atención estándar (n=40). Instrumentos y técnicas Pruebas psicométricas y escalas (<i>outcome measures</i>): <i>Mini Mental State Examination</i> (MMSE), <i>Clock Drawing Test</i> (CDT), <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale</i> (ADAS-Cog), <i>Barthel Index</i> (BI) y <i>NeuroPsychiatric Inventory</i> (NPI). Intervenciones: terapia de estimulación e intervención farmacológica (donepezilo y placebo). Temporalización Duración total de 1 año con 4 medidas a lo largo de este.

Tabla 7*Características del estudio de Andersen et al. (2012) II*

Andersen, F., Viitanen, M., Halvorsen, D. S., Straume, B., Wilsgaard, T., & Engstad, T. A. (2012). The effect of stimulation therapy and donepezil on cognitive function in Alzheimer's disease. A community based RCT with a two-by-two factorial design. *BMC neurology*, 12, 1-10. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-59>

Resultados

- Sin diferencias significativas en la evolución temporal entre los participantes que recibieron terapia de estimulación y atención estándar en el desempeño cognitivo según el MMSE, CDT y ADAS-Cog. Las medidas realizadas a lo largo del año no muestran diferencias en el desempeño con la adición de donepezilo y placebo.
 - Al comparar la terapia de estimulación con el donepezilo tampoco se mostraron diferencias significativas en el funcionamiento cognitivo en CDT y ADAS-Cog, pero sí en MMSE ($p = 0.042$).
 - El grupo que recibió tratamiento combinado no mostró diferencias con el grupo que recibió placebo y atención estándar.
 - Las características demográficas fueron correctamente balanceadas entre los grupos. De los 187 sujetos iniciales, 146 completaron el seguimiento anual, abandonando 41 participantes (deterioro de la enfermedad, comorbilidad, muerte y otras razones).
 - 22 participantes abandonaron el grupo con donepezilo y 8 el grupo con placebo debido a efectos adversos. 17 participantes del grupo con donepezilo reportaron diferentes efectos gastrointestinales siendo poco común en el grupo con placebo. En dos casos los efectos fueron temporales y continuaron el estudio, en los otros se mantuvieron los efectos y el tratamiento farmacológico fue interrumpido.
-

Tabla 8

Características del estudio de Chapman et al. (2004) I

Chapman, S. B., Weiner, M. F., Rackley, A., Hynan, L. S., & Zientz, J. (2004). Effects of cognitive-communication stimulation for Alzheimer's disease patients treated with donepezil. https://doi.org/10.1044/1092-4388(2004/085)	
Objetivos	Metodología
Comparar el efecto combinado de la estimulación cognitivo-comunicativa activa y donepezilo con el tratamiento farmacológico únicamente.	Diseño Ensayo controlado aleatorizado (ECA). Muestra Números de participantes totales (n=41). Sexo: 46% hombres y 54% mujeres (en muestra inicial de 54 participantes). Edad: entre 54 y 91 años. Diagnóstico: cumplimiento de criterios de EA del <i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke</i> y <i>Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>. Método Sujetos asignados a 2 grupos de manera aleatoria: grupo experimental de tratamiento combinado y grupo control con donepezilo. Instrumentos y técnicas Pruebas psicométricas y escalas: <i>Mini Mental State Examination</i> (MMSE), <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale</i> (ADAS-Cog), <i>Texas Functional Living Scale</i> (TFLS), <i>Neuropsychiatric Inventory</i> (NPI), <i>Quality of Life Questionnaire</i> (QOL) y <i>Clinical Interview-Based Impression of Change</i> (CIBIC). A parte, los autores elaboraron una puntuación compuesta del discurso en base a la <i>Norman Rockwell Print</i>, al discurso procedural y al <i>California Proverb Test</i>. Intervención: estimulación cognitivo-comunicativa y farmacológica (donepezilo). Temporalización Duración de 1 año con medidas de línea base y durante el transcurso.

Tabla 9*Características del estudio de Chapman et al. (2004) II*

Chapman, S. B., Weiner, M. F., Rackley, A., Hynan, L. S., & Zientz, J. (2004). Effects of cognitive-communication stimulation for Alzheimer's disease patients treated with donepezil. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2004/085\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2004/085))

Resultados

- Sin diferencias entre grupos en MMSE desde línea base, pero sí diferencias significativas en ADAS-Cog mostrando menor deterioro en el grupo experimental ($p < .05$). El grupo experimental se mantuvo en sus puntuaciones en el MMSE mientras que el grupo control sufrió deterioro.
 - Sin diferencias significativas en la relevancia del discurso, sufriendo el grupo experimental cambios no significativos y el grupo control un deterioro significativo.
 - Ambos grupos sufrieron deterioro en sus capacidades funcionales (TFLS), aunque en mayor medida el grupo control que el grupo experimental.
 - Sin resultados significativos en lo que respecta a sintomatología emocional en el inventario de severidad (NPI-SI [*Severity Index*]), pero sí en el estrés del cuidador (NPI-CGD [*Caregiver Distress*]; $p < .05$). Diferencias en la subescala de Irritabilidad (SI) ($p < .01$) y CGD ($p < .001$). Se encontraron tendencias en la subescala de Apatía (SI) en la interacción grupo x tiempo y grupo, así como en el grupo de tratamiento combinado; a parte de una tendencia al aumento de Irritabilidad (SI) en el grupo control.
 - Sin cambios significativos en la calidad de vida.
 - Diferencias significativas en el funcionamiento global (CIBIC) a favor del grupo experimental ($p < .001$).
-

Tabla 10

Características del estudio de D'Onofrio et al. (2014) I

D'Onofrio, G., Sancarlo, D., Addante, F., Ciccone, F., Cascavilla, L., Paris, F., ... & Pilotto, A. (2014). A pilot randomized controlled trial evaluating an integrated treatment of rivastigmine transdermal patch and cognitive stimulation in patients with Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*, 30(9), 965-975. <https://doi.org/10.1002/gps.4247>

Objetivos	Metodología
Evaluar la eficacia de un tratamiento combinado de estimulación cognitiva y rivastigmina (parches transdermales) en personas con EA.	Diseño Ensayo piloto controlado aleatorizado (ECA) de simple ciego. Muestra Números de participante totales (n=90) Sexo: 42 hombres y 48 mujeres. Edad: entre 69 y 87 años. Diagnóstico: EA. Método Sujetos asignados a 2 grupos de manera aleatoria: grupo experimental de tratamiento combinado y grupo control con rivastigmina. Instrumentos y técnicas Pruebas psicométricas y escalas: <i>Mini Mental State Examination</i> (MMSE), <i>Clinical Dementia Rating</i> (CDR), <i>Hamilton Rating Scale for Depression</i> (HAM-D), <i>Geriatric Depression Scale</i> (GDS-15), <i>Neuropsychiatric Inventory</i> (NPI), <i>Neuropsychiatric Inventory-Distress</i> (NPI-D), <i>Multidimensional Prognostic Index</i> (MPI) y <i>Comprehensive Geriatric Assessment</i> ((CGA) [<i>Activities of Daily Living index</i> (ADL), <i>Instrumental Activities of Daily Living scale</i> (IADL), <i>Short Portable Mental Status Questionnaire</i> (SPMSQ), <i>Cumulative Illness Rating Scale</i> (CIRS), <i>Mini Nutritional Assessment</i> (MNA), <i>Exton-Smith Scale</i> (ESS)]). Intervenciones: estimulación cognitiva e intervención farmacológica (rivastigmina). Temporalización Duración total de 6 meses con seguimientos el primer y último mes.

Tabla 11

Características del estudio de D'Onofrio et al. (2014) II

D'Onofrio, G., Sancarolo, D., Addante, F., Ciccone, F., Cascavilla, L., Paris, F., ... & Pilotto, A. (2014). A pilot randomized controlled trial evaluating an integrated treatment of rivastigmine transdermal patch and cognitive stimulation in patients with Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*, 30(9), 965-975. <https://doi.org/10.1002/gps.4247>

Resultados

- Cambios intragrupalos significativos tras 6 meses en el grupo experimental mostrando mejores puntuaciones o reducciones sintomatológicas en MMSE, CDR, NPI, NPI-D, HDRS-21 y GDS-15.
 - Cambios intragrupalos significativos tras 6 meses en ambos grupos mostrando mejores puntuaciones en ADL, IADL, MNA, ESS y MPI.
 - Diferencias intergrupales significativas a favor del grupo experimental en ADL, IADL, MNA y ESS. Sin diferencias significativas en CIRS y el número de fármacos tomados.
 - El grupo experimental sufrió una mejoría significativa en MPI en comparación al grupo control. Ambos mejoraron su deterioro multidimensional situándose en el grado MPI-1 asociado con menor riesgo de muerte, aunque el grupo experimental un 31.1% mientras que el grupo control un 11.1%.
-

Tabla 12

Características del estudio de Devita et al. (2021) I

Devita, M., Masina, F., Mapelli, D., Anselmi, P., Sergi, G., & Coin, A. (2021). Acetylcholinesterase inhibitors and cognitive stimulation, combined and alone, in treating individuals with mild Alzheimer's disease. *Aging Clinical and Experimental Research*, 1-7.
<https://doi.org/10.1007/s40520-021-01837-8>

Objetivos	Metodología
Investigar los efectos de la estimulación cognitiva y el tratamiento farmacológico con inhibidor de la colinesterasa (donepezilo o rivastigmina), individualmente y combinados, en los perfiles neuropsicológicos de pacientes con EA.	Diseño Diseño de medidas repetidas con control inter e intrasujeto aleatorizado Muestra Números de participantes totales (n=40). Sexo: 20 hombres y 20 mujeres. Edad: no especificado. Diagnóstico: EA probable. Método Sujetos asignados a 3 grupos de manera aleatoria: grupo con tratamiento combinado (AChEI + CS), grupo con tratamiento farmacológico únicamente (AChEI) y grupo con tratamiento de estimulación cognitiva únicamente (CS). Instrumentos y técnicas Pruebas psicométricas y escalas: <i>Mini Mental State Examination</i> (MMSE) y <i>Brief Neuropsychological Examination-2</i> (ENB-2). Intervención: estimulación cognitiva y farmacológica (donepezilo o rivastigmina). Temporalización Duración de 3 meses con medidas pre y post tratamiento.

Tabla 13

Características del estudio de Devita et al. (2021) II

Devita, M., Masina, F., Mapelli, D., Anselmi, P., Sergi, G., & Coin, A. (2021). Acetylcholinesterase inhibitors and cognitive stimulation, combined and alone, in treating individuals with mild Alzheimer's disease. *Aging Clinical and Experimental Research*, 1-7.

<https://doi.org/10.1007/s40520-021-01837-8>

Resultados

- Diferencias significativas intergrupales en las puntuaciones del MMSE a favor del grupo AChEI + CS sobre el grupo AChEI ($p < 0.05$) y a favor del grupo CS sobre el grupo AChEI ($p < 0.01$). Sin diferencias significativas entre los grupos AChEI + CS y CS.
 - Interacción significativa entre grupo y tiempo en las puntuaciones totales de EB-2 ($p < 0.05$), aunque las comparaciones post hoc no mostraron contrastes por pares significativos entre condiciones.
 - A excepción de la “prueba de memoria en prosa de recuerdo inmediato”, se mostraron efectos en grupo y tiempo ($p < 0.05$ en ambos). Las puntuaciones post tratamiento fueron significativamente mayores que las pre tratamiento ($p < 0.05$). También hubieron diferencias a favor del grupo CS sobre el grupo AChEI ($p < 0.05$), pero no entre los grupos AChEI y AChEI + CS ni los grupos AChEI + CS y CS. Comparaciones post hoc mostraron diferencias significativas entre los grupos AChEI y CS durante el tratamiento.
 - A excepción de la “prueba de memoria en prosa de recuerdo retardado”, el grupo AChEI + CS mejoró con respecto a la medida pre.
 - En lo que respecta al test de memoria con interferencia, no hubieron cambios significativos en comparación post hoc, per sí en los análisis previos ($p < 0.05$).
-

Tabla 14

Características del estudio de Tárraga et al. (2006) I

Tárraga, L., Boada, M., Modinos, G., Espinosa, A., Diego, S., Morera, A., ... & Becker, J. T. (2006). A randomised pilot study to assess the efficacy of an interactive, multimedia tool of cognitive stimulation in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(10), 1116-1121. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.086074>

Objetivos	Metodología
Determinar la utilidad de un Sistema Multimedia Interactivo basado en Internet (IMIS) para la estimulación cognitiva en personas con EA.	Diseño Ensayo piloto controlado aleatorizado (ECA) de simple ciego. Muestra Números de participantes totales que completaron el estudio (n=43). Sexo: no especificado. Edad: mayores de 65 años. Diagnóstico: EA. Método Sujetos asignados a 3 grupos de manera aleatoria: grupo experimental (tratamiento multimedia [IMIS], programa de psicoestimulación integrada [IPP] e inhibidores de la colinesterasa [ChEI]), grupo control IPP (IPP y ChEI) y grupo control ChEI (sólo ChEI). Instrumentos y técnicas Pruebas psicométricas y escalas: <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive</i> (ADAS-Cog), <i>Mini Mental State Examination</i> (MMSE), <i>Syndrome Kurztest</i> (SKT), <i>Boston Naming Test</i> (BNT), <i>Verbal Fluency</i>, el subtest de <i>Story Recall</i> del <i>Rivermead Behavioral Memory Test</i> (RBMT), <i>Rapid Disability Rating Scale-2</i> (RDRS-2) y <i>Global Deterioration Scale</i> (GDS). Intervención: tratamiento multimedia (IMIS), programa de psicoestimulación integrada (IPP) y farmacológica (inhibidores de la colinesterasa). Temporalización Duración de 24 semanas con medidas pre tratamiento, a las 12 semanas y post tratamiento.

Tabla 15

Características del estudio de Tárraga et al. (2006) II

Tárraga, L., Boada, M., Modinos, G., Espinosa, A., Diego, S., Morera, A., ... & Becker, J. T. (2006). A randomised pilot study to assess the efficacy of an interactive, multimedia tool of cognitive stimulation in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(10), 1116-1121. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.086074>

Resultados

- Grupo experimental tiene peores puntuaciones durante la línea base en MMSE.
 - Tras 12 semanas se observaron mejoras del grupo experimental y el grupo control IPP con respecto al grupo control ChEI en el ADAS-Cog. También se observaron cambios significativos en el MMSE. Tras 24 semanas los tres grupos seguían manteniendo diferencias en ambas escalas.
 - Reanálisis mostraron mejoría del grupo experimental sobre el grupo control ChEI en ADAS- Cog ($p < 0.05$); también mejoraron los grupos experimental y control IPP con respecto al grupo control ChEI en MMSE ($p < 0.05$). Sin cambios en SKT entre los grupos ni en la interacción grupo x tiempo.
 - Sin diferencias significativas en las evaluaciones funcionales (RDRS-2) a lo largo de todo el estudio.
 - Se observaron mejoras del grupo experimental en todos los dominios cognitivos, en especial de la memoria y la atención.
-

Apéndice E

Tabla 16

Riesgo de sesgos mediante Cochrane en el estudio de Andersen et al. (2012)

Andersen, F., Viitanen, M., Halvorsen, D. S., Straume, B., Wilsgaard, T., & Engstad, T. A. (2012). The effect of stimulation therapy and donepezil on cognitive function in Alzheimer's disease. A community based RCT with a two-by-two factorial design. <i>BMC neurology</i> , 12, 1-10. https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-59		
Dominio (tipo de sesgo)	Evaluación	Ayuda para la evaluación
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: "de manera aleatoria, en bloques de 4 a 6...". Comentario: explica cómo se aleatorizan.
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: "La asignación del tratamiento fue cegada para todo el personal y los participantes del estudio". Comentario: uso de doble ciego en asignación.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Cita: "... doble ciego aleatorizado...". Comentario: uso de cegamiento.
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Alto riesgo	Comentario: no se menciona triple ciego.
Datos de resultado incompleto (sesgo de desgaste)	Alto riesgo	Cita: "En total, 41 participantes (22%) abandonaron, ...". Comentario: 18 abandonan por "razones desconocidas".
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Riesgo poco claro	Comentario: resultados mayormente no significativos y uno de significatividad limítrofe.

Tabla 17

Riesgo de sesgos mediante Cochrane en el estudio de Chapman et al. (2004)

Chapman, S. B., Weiner, M. F., Rackley, A., Hynan, L. S., & Zientz, J. (2004). Effects of cognitive-communication stimulation for Alzheimer's disease patients treated with donepezil. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2004/085\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2004/085))

Dominio (tipo de sesgo)	Evaluación	Ayuda para la evaluación
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: "... asignados aleatoriamente a uno de dos grupos...". Comentario: asignación aleatoria.
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	Cita: "generados mediante un procedimiento SAS (...) al que el director del programa no tenía acceso.". Comentario: se da a entender que el personal no conoce la aleatorización pero no queda claro.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Alto riesgo	Cita: "... los individuos no desconocían su pertenencia al grupo.". Comentario: falta de cegamiento.
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Alto riesgo	Comentario: no se menciona.
Datos de resultado incompleto (sesgo de desgaste)	Alto riesgo	Comentario: no se comenta si existió abandono. Varios participantes no acudieron a diferentes mediciones en diferentes momentos y grupos.
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Comentario: se comentan resultados tanto significativos como no significativos.

Tabla 18

Riesgo de sesgos mediante Cochrane en el estudio de D'Onofrio et al. (2014)

D'Onofrio, G., Sancarlo, D., Addante, F., Ciccone, F., Cascavilla, L., Paris, F., ... & Pilotto, A. (2014). A pilot randomized controlled trial evaluating an integrated treatment of rivastigmine transdermal patch and cognitive stimulation in patients with Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*, 30(9), 965-975.
<https://doi.org/10.1002/gps.4247>

Dominio (tipo de sesgo)	Evaluación	Ayuda para la evaluación
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	Cita: “Los pacientes fueron aleatorizados...”. Comentario: no se expone el método.
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Alto riesgo	Cita: “... no fue posible un cegamiento completo de los sujetos implicados.”. Comentario: sí se ciega al personal previa asignación.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Alto riesgo	Cita: “... ensayo clínico piloto controlado aleatorizado de simple ciego...”. Comentario: personal no sufre cegamiento durante la intervención.
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Alto riesgo	Comentario: no se menciona.
Datos de resultado incompleto (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	Comentario: se comentan resultados tanto significativos como no significativos.
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Riesgo poco claro	Comentario: no comentan más que un resultado no significativo, aunque se pueden ver en las tablas.

Tabla 19

Riesgo de sesgos mediante Cochrane en el estudio de Devita et al. (2021)

Devita, M., Masina, F., Mapelli, D., Anselmi, P., Sergi, G., & Coin, A. (2021). Acetylcholinesterase inhibitors and cognitive stimulation, combined and alone, in treating individuals with mild Alzheimer's disease. *Aging Clinical and Experimental Research*, 1-7. <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01837-8>

Dominio (tipo de sesgo)	Evaluación	Ayuda para la evaluación
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Alto riesgo	Comentario: no se menciona.
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Alto riesgo	Comentario: no se menciona.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Alto riesgo	Comentario: no se menciona.
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Alto riesgo	Comentario: no se menciona.
Datos de resultado incompleto (sesgo de desgaste)	Riesgo poco claro	Comentario: parece no existir abandono.
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Comentario: se comentan resultados tanto significativos como no significativos.

Tabla 20

Riesgo de sesgos mediante Cochrane en el estudio de Tárraga et al. (2006)

Tárraga, L., Boada, M., Modinos, G., Espinosa, A., Diego, S., Morera, A., ... & Becker, J. T. (2006). A randomised pilot study to assess the efficacy of an interactive, multimedia tool of cognitive stimulation in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(10), 1116-1121. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.086074>

Dominio (tipo de sesgo)	Evaluación	Ayuda para la evaluación
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Riego poco claro	Cita: "Cada paciente fue asignado aleatoriamente a uno de los tres grupos del estudio...". Comentario: fueron aleatorizados, pero no se expone cómo.
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Alto riesgo	Comentario: no se menciona.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Alto riesgo	Cita: "... simple ciego...". Comentario: no hay técnica de cegamiento para el personal.
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Alto riesgo	Comentario: no se menciona.
Datos de resultado incompleto (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	Comentario: probablemente se mantienen los resultados.
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Comentario: se comentan resultados tanto significativos como no significativos.

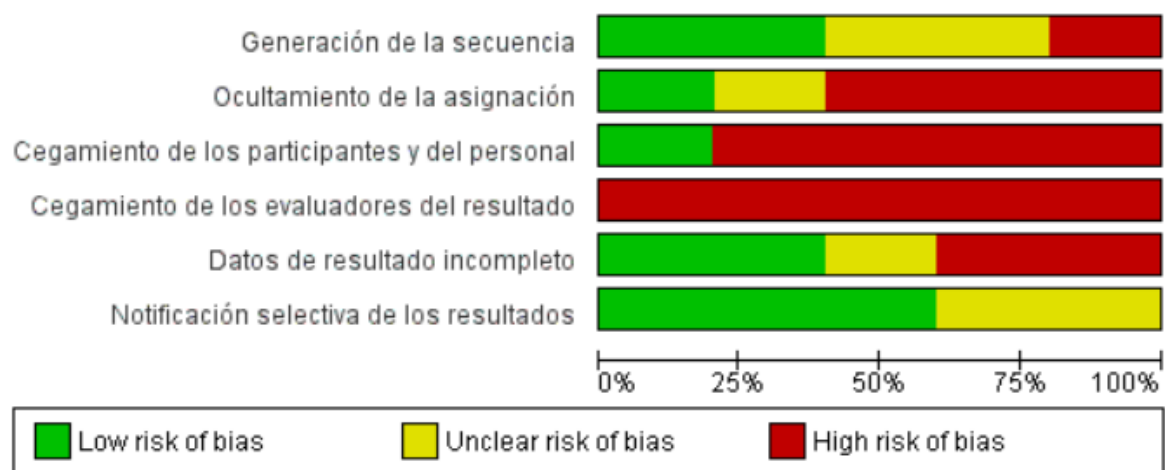
Figura 2

Resumen del riesgo de sesgo

	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado incompleto	Notificación selectiva de los resultados
Andersen et al., 2012	+	+	+	-	-	?
Chapman et al., 2004	+	?	-	-	-	+
D'Onofrio et al., 2014	?	-	-	-	+	?
Devita et al., 2021	-	-	-	-	?	+
Tárraga et al., 2006	?	-	-	-	+	+

Figura 3

Gráfico del riesgo de sesgo



Nota. Low risk of bias = Bajo riesgo de sesgo; Unclear risk of bias = Riesgo de sesgo poco claro; High risk of bias = Alto riesgo de sesgo.

Apéndice F

Tabla 21
Selección de estudios

Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha inicial	Fecha de acceso	Nº de resultados total
MEDLINE Complete; APA PsycInfo; CINAHL with Full Text	MEDLINE Complete	Sin límite	08/12/2024	6
PubMed	PubMed	Sin límite	08/12/2024	23
Cochrane Library	Cochrane Library	Sin límite	08/12/2024	64
TOTAL			93	
Total filtrando fecha de publicación			85	
Duplicados manualmente			33	
Total sin duplicados			52	
Selección título abstract			11	
Artículos no localizados			3	
Motivos de exclusión				
Abstract			0	
Diseño			1	
Paciente			2	
Intervención			0	
Comparador			0	
Outcome			0	
Idioma			0	
Protocolo			0	
Incluidos revisión			5 estudios	

Apéndice G**Tabla 22***Recopilación de estudios excluidos*

Estudios excluidos
Motivo de exclusión: Diseño.
1. Matsuda, O., Shido, E., Hashikai, A., Shibuya, H., Kouno, M., Hara, C., & Saito, M. (2010). Short-term effect of combined drug therapy and cognitive stimulation therapy on the cognitive function of Alzheimer's disease. <i>Psychogeriatrics</i> , 10(4), 167-172. https://doi.org/10.1111/j.1479-8301.2010.00335.x
Motivo de exclusión: Paciente
1. Orrell, M., Aguirre, E., Spector, A., Hoare, Z., Woods, R. T., Streater, A., ... & Russell, I. (2014). Maintenance cognitive stimulation therapy for dementia: single-blind, multicentre, pragmatic randomised controlled trial. <i>The British Journal of Psychiatry</i> , 204(6), 454-461. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.137414
2. Spector, A., Thorgrimsen, L., Woods, B. O. B., Royan, L., Davies, S., Butterworth, M., & Orrell, M. (2003). Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomised controlled trial. <i>The British Journal of Psychiatry</i> , 183(3), 248-254. https://doi.org/10.1192/bjp.183.3.248

Apéndice H

Tabla 23

Estudios incluidos en la revisión

Estudios incluidos
1. Andersen, F., Viitanen, M., Halvorsen, D. S., Straume, B., Wilsgaard, T., & Engstad, T. A. (2012). The effect of stimulation therapy and donepezil on cognitive function in Alzheimer's disease. A community based RCT with a two-by-two factorial design. <i>BMC neurology</i>, 12, 1-10. https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-59 2. Chapman, S. B., Weiner, M. F., Rackley, A., Hynan, L. S., & Zientz, J. (2004). Effects of cognitive-communication stimulation for Alzheimer's disease patients treated with donepezil. https://doi.org/10.1044/1092-4388(2004/085) 3. D'Onofrio, G., Sancarolo, D., Addante, F., Ciccone, F., Cascavilla, L., Paris, F., ... & Pilotto, A. (2014). A pilot randomized controlled trial evaluating an integrated treatment of rivastigmine transdermal patch and cognitive stimulation in patients with Alzheimer's disease. <i>International journal of geriatric psychiatry</i>, 30(9), 965-975. https://doi.org/10.1002/gps.4247 4. Devita, M., Masina, F., Mapelli, D., Anselmi, P., Sergi, G., & Coin, A. (2021). Acetylcholinesterase inhibitors and cognitive stimulation, combined and alone, in treating individuals with mild Alzheimer's disease. <i>Aging Clinical and Experimental Research</i>, 1-7. https://doi.org/10.1007/s40520-021-01837-8 5. Tárraga, L., Boada, M., Modinos, G., Espinosa, A., Diego, S., Morera, A., ... & Becker, J. T. (2006). A randomised pilot study to assess the efficacy of an interactive, multimedia tool of cognitive stimulation in Alzheimer's disease. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry</i>, 77(10), 1116-1121. https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.086074

Apéndice I

Tabla 24

Evaluación de calidad CASPe para ensayos clínicos aleatorizados

	Andersen et al. (2012)	Chapman et al. (2004)	D'Onofrio et al. (2014)	Devita et al. (2021)	Tárraga et al. (2006)
1. Pregunta definida	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
2. Asignación aleatoria	SÍ	SÍ	SÍ	NO SÉ	NO SÉ
3. Comparabilidad	SÍ	NO SÉ	NO	NO SÉ	NO SÉ
4. Manejo de pérdidas	NO SÉ	NO SÉ	SÍ	NO SÉ	SÍ
5. Medición de desenlaces	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
6. Comunicación selectiva evitada	NO SÉ	SÍ	NO	SÍ	SÍ
7. Efecto del tratamiento	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
8. Precisión de estimadores	SÍ (95%)	SÍ (95%)	SÍ (95%)	SÍ (95%)	SÍ (95%)
9. Replicabilidad	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
10. Resultados e importancia	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
11. Coste-riesgo / beneficio	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Total	9	8	9	8	9