

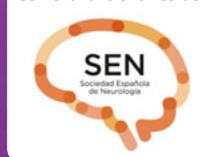
## DOCUMENTO DE CONSENSO

# ABORDAJE DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER \* MODERADA-GRAVE

### Coordinadoras:

Dra. María Sagrario Manzano Palomo  
Dra. Carmen Terrón Cuadrado

Con el aval científico de:



# Coordinadoras

## **Dra. María Sagrario Manzano Palomo**

*Sección de Neurología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid. Profesora Asociada de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Secretaria del Grupo de Neurogeriatría de la SEN.*

## **Dra. Carmen Terrón Cuadrado**

*Unidad de Deterioro Cognitivo, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Nuestra Señora del Rosario, Hospital Universitario Sanitas La Zarzuela, Madrid. Coordinadora del Grupo de Neurogeriatría de la SEN.*

# Autores

**Dr. Antonio Palasí Franco**  
*Neurología, Hospital Universitario  
Vall d'Hebron, Barcelona.*

**Dr. Antonio Sánchez Soblechero**  
*Neurología, Hospital Gregorio  
Marañón, Madrid.*

**Dra. Carmen Terrón Cuadrado**  
*Neurología, Hospital Universitario  
Nuestra Señora del Rosario,  
Hospital Universitario Sanitas La  
Zarzuela, Madrid.*

**Dra. Ester Suárez Castro**  
*Neurología, Complejo Hospitalario  
Universitario de Ferrol, A Coruña.*

**Dr. Félix Viñuela Fernández**  
*Neurología, Hospital Universitario  
Virgen de la Macarena, Sevilla.*

**Dr. José Antonio Medina Gámez**  
*Medicina Familiar y Comunitaria,  
Centro de Salud Armilla, Granada.*

**Lilian Vivas Villacampa**  
*Enfermera Unidad de Trastornos  
Cognitivos y Unidad de  
Trastornos de Movimiento, Centro  
Sociosanitario La República, Salt,  
Girona.*

**Dr. Manuel Antón Jiménez**  
*Geriatría, Hospital Universitario de  
Cáceres.*

**Dra. María José Gil Moreno**  
*Neurología, Hospital Universitario  
Clínico San Carlos, Madrid.  
Vocal del Grupo de Neurogeriatría  
de la SEN.*

**Dr. Nicolás Morón Carande**  
*Geriatría, Hospital Universitario de  
Mataró, Barcelona.*

**Dr. Pablo Gregorio Baz Rodríguez**  
*Medicina Familiar y Comunitaria,  
Centro de Especialidades de Ciudad  
Rodrigo, Salamanca.*

# Índice

## **Prólogo.**

**Dra. María Sagrario Manzano Palomo y Dra. Carmen Terrón Cuadrado**

## **1. Epidemiología y diagnóstico.**

*Dra. Carmen Terrón y Dr. José Antonio Medina Gámez.*

- 1.1 Impacto epidemiológico y sociosanitario
- 1.2 Diagnóstico de la enfermedad del Alzheimer moderada-grave
- 1.3 Diagnóstico en el contexto español
- 1.4 Retos
- 1.5 Conclusiones y recomendaciones

## **2. Abordaje de la cognición.**

*Dr. Antonio Palasí Franco y Dra. Ester Suárez Castro.*

- 2.1 Opciones terapéuticas
  - 2.1.1 Terapias farmacológicas
  - 2.1.2 Terapias no farmacológicas
- 2.2 Algoritmo terapéutico utilizado en el contexto español
- 2.3 Criterios de retirada
- 2.4 Retos
- 2.5 Conclusiones y recomendaciones

## **3. Abordaje de los síntomas psicológicos y conductuales.**

*Dr. Félix Viñuela Fernández, Dr. Manuel Antón Jiménez y Dra. María José Gil Moreno.*

- 3.1 Introducción y generalidades
- 3.2 Tratamiento farmacológico
- 3.3 Tratamiento no farmacológico
- 3.4 Retos
- 3.5 Conclusiones y recomendaciones

#### **4. Manejo del paciente mayor.**

*Lilian Vivas Villacampa, Dr. Nicolas Morón Carande y Dr. Pablo Gregorio Baz Rodríguez.*

- 4.1 Enfoque integral del cuidado del paciente mayor
- 4.2 Cuidados relativos a la propia enfermedad
- 4.3 Control de comorbilidades
- 4.4 Equipo multidisciplinar implicado
- 4.5 Retos
- 4.6 Conclusiones y recomendaciones

#### **5. Ruta asistencial multidisciplinar.**

*Dr. Antonio Sánchez Soblechero, Dra. Carmen Terrón Cuadrado y Dr. José Antonio Medina Gámez.*

- 5.1 Modelos de atención integrada
- 5.2 Coordinación entre especialistas. Papel de Neurología
- 5.3 Herramientas de evaluación al paciente a corto y largo plazo
- 5.4 Seguimiento y tratamiento de las comorbilidades asociadas
- 5.5 Soporte a los pacientes y/o familiares/cuidadores
- 5.6 Retos
- 5.7 Conclusiones y recomendaciones

# Prólogo

*Sagrario Manzano Palomo / Carmen Terrón Cuadrado*  
**Coordinadoras del Documento**

El conocimiento acerca de la fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer ha revolucionado el diagnóstico y, recientemente, está provocando un cambio en el tratamiento de esta enfermedad. Las guías actuales, así como planes estatales y supraestatales (Organización Mundial de la Salud, Unión Europea), centran los esfuerzos en la detección temprana del deterioro cognitivo. A pesar de todo ello, los estudios recientes nos indican que el diagnóstico de la demencia en fases moderadas/graves es siempre excesivamente habitual, más del 20% de los casos de manera global, aunque datos de la Sociedad Española de Neurología nos llevan hasta el 50% de las personas con demencia.

Es por ello que consideramos fundamental actualizar nuestro conocimiento acerca de las fases moderadas y graves de la enfermedad de Alzheimer, en las que el deterioro cognitivo determina una discapacidad funcional significativa, afectando a las actividades básicas de la vida diaria. En nuestra práctica clínica real atenderemos a pacientes en estas fases, ya sea por una primera visita o por la evolución, aún inexorable, de su deterioro previo. Es decir, en cualquier caso, es preciso tener presente las especificidades de manejo de las etapas más tardías de la demencia.

En este documento tratamos de manera multidisciplinar diferentes aspectos de la demencia moderada/grave con la participación de médicos de diferentes especialidades (Atención Primaria, Neurología y Geriatría), así como enfermería. Inicialmente, los autores ponen de manifiesto la situación actual en cuanto a la epidemiología y diagnóstico de la demencia en estas etapas. Actualizan aspectos fundamentales como el manejo y tratamiento tanto de síntomas cognitivos como conductuales, siendo éstos frecuentes y complejos de afrontar en la práctica clínica. Contaremos con un capítulo específico sobre el manejo del paciente mayor en este contexto, dada la máxima incidencia de esta patología en el adulto mayor. Finalmente, nos aproximamos a una visión más asistencial, con la situación actual e indicaciones para optimizarla a la vista de los retos actuales.

En cada uno de los capítulos se exponen retos y propuestas de mejora para cada uno de los aspectos tratados.

Queremos agradecer el esfuerzo y el rigor científico de todos los autores que han participado en el documento y que han conseguido, por un lado, actualizar la evidencia y, por otro, realizar recomendaciones útiles para nuestra práctica clínica diaria.

Nuestra mayor gratitud, asimismo, para el laboratorio Zambon por su apoyo, a la empresa Evidenze por su ímprobo trabajo de coordinación y a la Sociedad Española de Neurología por su confianza en el grupo de estudio de Neurogeriatría y su apuesta siempre por ampliar el conocimiento científico.



**TEMA 1**

# **EPIDEMIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO**

**Autores: Dra. Carmen Terrón y  
Dr. José Antonio Medina Gámez**

# Epidemiología y diagnóstico

Autores: Dra. Carmen Terrón y Dr. José Antonio Medina Gámez

La enfermedad de Alzheimer (EA) en fase moderada a grave representa un estadio intermedio-avanzado dentro del curso progresivo de la demencia asociada a esta patología. Se caracteriza por un deterioro significativo de la cognición y la funcionalidad, con una dificultad progresiva para recordar aspectos relevantes de la vida cotidiana, desorientación temporoespacial recurrente y una creciente dependencia para realizar las actividades básicas de la vida diaria. Además, frecuentemente se acompaña de síntomas neuropsiquiátricos. Esta fase se corresponde con los estadios 5 a 7 de la escala GDS (del inglés, *Global Deterioration Scale*) y de los criterios para el diagnóstico y estadiaje de la EA revisados recientemente por la *Alzheimer's Association* (AA) [Reisberg, Am J Psychiatry, 1982; Jack, Alzheimers Dement, 2024].

## 1.1 IMPACTO EPIDEMIOLÓGICO Y SOCIOSANITARIO

### Incidencia y prevalencia de la enfermedad del Alzheimer moderada-grave en personas mayores

En España no existe un adecuado registro del número de personas con deterioro cognitivo, debido en parte a que la vigilancia epidemiológica sigue estando centrada en las enfermedades transmisibles de la lista de enfermedades de declaración obligatoria. No obstante, el patrón epidemiológico en las últimas décadas ha cambiado y ciertos autores recomiendan una mejora del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud Pública, tal que se incluyan y recojan mejor las enfermedades no transmisibles y, dentro de ellas, las enfermedades crónicas [Mayoral, Gac Sanit, 2016]. Debemos destacar un registro regional llevado a cabo en Gerona, el Registro de Demencias de Gerona (ReDeGi), dependiente del Servicio Catalán de Salud. Se trata de un dispositivo de vigilancia epidemiológica poblacional que registra los casos de demencia diagnosticados por los centros de referencia de la región sanitaria de Gerona desde 2007, así como características demográficas de los pacientes en el momento del diagnóstico [Garré, BMC Neurol, 2009].

Considerando los datos que se tienen reflejados a partir de estimaciones en el documento de impacto sociosanitario de enfermedades neurológicas, se puede apreciar un **total de 909.734 personas con EA de 60 años o más en España**. Teniendo en cuenta el total de población de unos 11.597.345, supondría un 7,84% de la población de 60 años o más. La prevalencia se incrementa con la edad, tal que en el grupo etario de 60 a 64 años es del 0,75% mientras que en el grupo etario de más de 90 años asciende al 43,6% [Altuna, SEN, 2025]. Con respecto a la incidencia de demencia, los datos en España oscilan entre el 8,6/1000 habitantes/año según un estudio en población urbana y el 23,2/1000 habitantes/año según un estudio realizado en población rural [Villarejo, Neurología, 2017].

Los datos de prevalencia e incidencia de la demencia en función de la gravedad de la misma son especialmente escasos. Para obtener esta información se realizó el estudio EA en Consulta Especializada (EACE) en centros especializados de toda España. Atendiendo a los diagnósticos iniciales realizados y empleando la escala MMSE (del inglés, *MiniMental State Examination*), concluyó que el 64% de los pacientes presentaban deterioro cognitivo moderado (MMSE entre 10 y 20) y el 6% grave (MMSE < 10) [Alom, Neurología, 2013].

En 2023 se publicaron los primeros datos del censo de las personas con EA y otras demencias que está llevando a cabo la Confederación Española de Alzheimer (CEAFA) en España [CEAFA, 2023]. Se presentaron datos de 3 comunidades autónomas (CCAA), Aragón, Navarra y Castilla y León, y de la ciudad autónoma de Ceuta. Solamente presentan información de gravedad de la enfermedad dos de ellas:

- **Navarra:** el 6,75% se encuentran en situación de enfermedad crónica avanzada, el 49,51% en situación severa y el 39,03% moderada.
- **Castilla y León:** un 26% de las personas con demencia se encuentran en fases moderadas/graves de la misma, aunque hay que tener en cuenta que no hay datos de gravedad de casi el 29% de los casos.

Las previsiones indican que las cifras de prevalencia se triplicarán en 2050, como consecuencia del incremento de la esperanza de vida, convirtiéndolo en uno de los mayores problemas de salud pública global [Crous, Alzheimer's Res Ther, 2017]. El incremento del gasto asociado a la dinámica poblacional nos afecta especialmente. Según el Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2023, en España la población aumento un 1,4% en 2023 frente a la de 2022, convirtiéndose en uno de los 4 países europeos con mayor población [Muñoz, MS, 2023].

## Costes sociosanitarios

A escala poblacional, en España se estima que **la suma de costes directos e indirectos derivados de la demencia excede los 24.000 millones de euros anuales** [Altuna, SEN, 2025]. Un estudio publicado en 2024 actualizó la estimación de coste medio anual de la EA entre los 42336,4 y los 70445,1 euros, la mayor parte costes directos de cuidado informal. Los gastos específicamente sanitarios representaban entre el 5,2-8,6%, los cuidados formales a largo pla-

zo realizados por profesionales entre el 7,7-12,8%, siendo los gastos de los cuidados informales (habitualmente realizados por miembros del entorno familiar o personas cuidadoras no remuneradas) el 69-81,4%. Este estudio, realizado con la colaboración de CEAFA, estimaba los costes específicamente en función de la gravedad de la enfermedad, estableciendo que los costes eran mayores en las fases moderadas y graves de la misma (fases moderadas 42315,9-72676,9 euros; fases graves 47894,6-77597,2 euros). El 84% de los pacientes de este estudio vivían con una persona cuidadora y ésta empleaba 71 horas a la semana en actividades de cuidado. Los pacientes en fases más graves de la enfermedad presentan una menor capacidad para realizar actividades de la vida diaria (AVD) y esta dificultad se asocia con un incremento en tiempo de cuidados informales y mayores costes de la EA. De esta manera, se subraya la importancia de la reducción en la velocidad de progresión de la enfermedad como una vía para reducir la carga social y económica asociada a la EA [Gómez, Pharmacocon Open, 2024].

Desde el año 2007, España implementa un sistema público de atención de cuidados a largo plazo en el marco de la Ley de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de Dependencia, de regulación autonómica. Los requerimientos de inversión pública para el año 2023 serán de 13962 millones de euros para la implantación del plan de Choque en Dependencia en España, una cifra cercana al 1% del producto interior bruto [Ramírez, Gac Sanit, 2023]. Según la base estatal de datos de personas con discapacidad en España de 2023, de los casi 3,9 millones de personas con una discapacidad mayor del 33% en España, la demencia es la segunda causa tras la enfermedad osteoarticular [IMSERSO, Gob Esp, 2023].

El índice de dependencia en España desde 2017 se mantiene relativamente estable, en cifras superiores al 53%, observándose una disminución en el índice en población menor de 16 años y un incremento en la población de 65 años o más. Adicionalmente, el 26,5% de la población se encuentra en riesgo de pobreza y/o exclusión social, habiéndose incrementado en la población mayor de 65 años un 34,8% desde 2014 [Muñoz, MS, 2023]. La demencia es una de las principales causas de discapacidad adquirida y motivo principal de la tramitación de las ayudas de dependencia y de incapacitación parcial [Altuna, SEN, 2025].

## 1.2 DIAGNÓSTICO DE LA EA MODERADA-GRAVE

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la EA desarrollados a lo largo de las últimas dos décadas han condicionado un cambio conceptual en el diagnóstico y los criterios de la enfermedad. Actualmente se reconoce un continuum desde la cognición normal hasta el desarrollo de demencia, siguiendo todo el proceso de evolución de la EA. A lo largo del año 2024 se han publicado dos nuevas propuestas de criterios diagnósticos de la enfermedad, AA e *International Working Group* (IWG), con un enfoque cada vez más biológico mediante el uso de biomarcadores respecto a los criterios previos. En el primer caso (AA), definiendo la enfermedad como un proceso biológico mediante el sistema previamente descrito como ATN (ATN: Amiloide, Tau, Neurodegeneración) ampliado, pueden incluirse otras letras en referencia a la copatología no EA, como Sinucleína (S) y Vascular (V), así como la presencia de inflamación (I). En el segundo caso (IWG), con una identificación clínico-biológica, integrando estos bio-

marcadores con la sintomatología del paciente [Dubois, JAMA Neurol, 2024; Jack, Alzheimers Dement, 2024]. Hasta la aplicación de estos nuevos criterios, la recomendación sigue siendo la aplicación de los criterios NIA-AA (NIA, del inglés *National Institute on Aging*) del 2018 y del IWG-3 de 2021 [Dubois, Lancet Neurol, 202; Jack, Alzheimers Dement 2018].

A pesar de que el interés actual se enfoca en el diagnóstico temprano, los estudios realizados en vida real nos alejan de este escenario. Recientemente se ha publicado el resultado de una encuesta de práctica clínica acerca del diagnóstico y manejo de las personas con deterioro cognitivo en diversos países y continentes. De manera global, casi el 22% de los pacientes en el momento inicial de diagnóstico se encontraban en fases moderadas/ graves de la demencia (un 16,2% en el caso de los datos provenientes de España), siendo el MMSE menor de 20 en el 26,2% de los pacientes en ese momento de la valoración (un 22,2% en España) [Vasileva, J Alzheimers Dis, 2025]. Estos datos tan recientes y claros nos recuerdan que las personas con demencia con frecuencia llegan a las consultas en fases no iniciales de la enfermedad.

Por otro lado, no podemos olvidar el frecuente infradiagnóstico de la demencia. Según el *World Alzheimer Report* de 2021 se estima que el 75% de las personas que presentan demencia en el mundo no están diagnosticadas, representando aproximadamente 41 millones de personas. Uno de los motivos principales identificados en este informe es la falta de información adecuada sobre esta patología, tanto en la población general como en los profesionales sanitarios [Alzheimer's Disease International, 2021]. En España, alrededor de un 50% de los casos de EA no se diagnostican hasta que el paciente ha desarrollado una fase moderada de la enfermedad y entre el 30-50% de las personas que padecen algún tipo de demencia no llegan a ser diagnosticadas formalmente [Pérez, SEN, 2024].

En la nueva propuesta de clasificación de la EA de la AA se definen una serie de estadios biológicos (definidos con letras, de la A a la D) y clínicos (definidos con números, del 0 al 6), cuya combinación conforma un diagnóstico integral de la persona. Las etapas a las que nos referimos en este documento comprenderían los estadios 5 y 6 de la EA, correspondientes a las etapas moderada y grave de la enfermedad respectivamente.

- **Estadio 5:** deterioro cognitivo y funcional progresivo que requiere ayuda en las AVD.
- **Estadio 6:** deterioro cognitivo y funcional progresivo con dependencia completa en las actividades básicas.

La presentación clínica del deterioro cognitivo puede ser muy diversa, no solamente relacionados con el ámbito amnésico, ya que existen síntomas relacionados con variantes de la EA: variante visuoespacial, afasia logopénica, variante conductual o variante disexecutiva. Con frecuencia estos fenotipos se solapan en una misma persona, especialmente en fases más graves de la enfermedad y la gravedad de afectación de cada dominio puede ser variable. Hay que tener en cuenta que el rendimiento y deterioro cognitivo son procesos continuos y que la gravedad del deterioro es producto de todas las lesiones neuropatológicas experimentadas por una persona, no solamente la EA [Jack, Alzheimers Dement, 2024].

## Proceso diagnóstico centrado en la persona

Las actuales guías clínicas de atención a las personas con demencia, tanto europeas, por ejemplo, la guía del *National Institute for Health and Care Excellent* (NICE) [NICE, 2018] o las guías escocesas [Burton, Age Aging, 2024] e italianas [Fabrizi, Age Ageing, 2024], como estadounidenses, por ejemplo, la guía de la AA [Atri, Alzheimers Dement, 2025; Dickerson, Alzheimers Dement, 2025], basan sus principios en una atención centrada en la persona.

Las bases de esta buena práctica clínica son [NICE, 2018]:

- El valor humano de las personas que viven con demencia, independientemente de su edad y grado de deterioro cognitivo, sus familiares y cuidadores.
- La individualidad de las personas que viven con demencia y cómo su personalidad y experiencias vitales influyen en su respuesta a la demencia.
- La importancia de la perspectiva de la persona, de sus relaciones e interacciones con los otros y su potencial para promover su bienestar.
- Enfatizar la importancia de tener en cuenta las necesidades de los cuidadores (sean familiares, amigos o profesionales) y apoyar y promover la comunicación con ellos.

Las recomendaciones para una mejor práctica clínica ponen énfasis en la demencia como un diagnóstico clínico, debiendo los clínicos recabar información de diferentes fuentes: historia clínica, exploración física e, idealmente, la valoración de un informante. Para realizar un diagnóstico, las guías recomiendan el trabajo conjunto de todos los profesionales con competencia en la atención a personas con demencia, teniendo cada uno un papel en ella. Se debe hacer énfasis, no en un puesto en particular, sino en su competencia y conocimiento acerca de la enfermedad [Burton, Age Aging, 2024].

Otro aspecto para destacar es la vital importancia del entorno cuidador en todo el proceso de atención a la persona con deterioro cognitivo. En las guías italianas, por ejemplo, destacan el papel esencial a lo largo de todas las fases de la enfermedad: la cantidad de tiempo dedicado al cuidado les permite adquirir un conocimiento profundo acerca de la persona y ser capaces de proporcionar información útil para facilitar el tratamiento o escoger las ayudas [Fabrizi, Age Aging, 2024]. En el caso de las fases moderadas/graves de la demencia, en las que la persona precisa ayuda en las actividades básicas, el papel del entorno cuidador es aún más importante, si cabe. Es en estos casos, además, donde debemos estar más atentos a valorar la sobrecarga del cuidador para evitar consecuencias físicas, psicológicas o sociales negativas.

Existen instrumentos específicos para medirla, como la escala Zarit de valoración de sobrecarga del cuidador.

**Figura 1.** Modelo de atención centrado en la persona. Fuente: adaptada de Burton, 2024.



## Proceso diagnóstico multinivel

Teniendo en cuenta el modelo de atención centrada en la persona, iniciaremos el proceso diagnóstico en cualquier nivel de deterioro cognitivo, siempre teniendo en cuenta que la valoración, por parte del clínico, de la capacidad y percepción del paciente debe guiar el contenido y el momento adecuado de la información compartida con éste y con su entorno cuidador [Dickerson, Alzheimers Dement, 2025]. No existen guías específicas para el diagnóstico de la demencia moderada/grave, pero podemos seguir las guías actuales dirigidas a deterioro cognitivo y demencia, cuyos pasos revisaremos a continuación.

Este proceso diagnóstico se llevará a cabo a lo largo de diferentes niveles, con una importancia pivotal para el primer nivel de evaluación en Atención Primaria (AP) [Fabrizzi, Age Aging, 2024]. Es en este primer momento en el que se realiza una adecuada valoración de la sintomatología, descartando causas potencialmente reversibles de deterioro cognitivo. Las guías coinciden en la derivación a una unidad especializada si el deterioro cognitivo es de rápida evolución o con rasgos atípicos, disfunción sensitivo-motora o en pacientes jóvenes. En el caso de síntomas fluctuantes o rápidamente progresivos, valorar la posibilidad de la presencia de delirium superimpuesto o el diagnóstico de demencia con cuerpos de Lewy o demencia de origen vascular [Dickerson, Alzheimers Dement, 2025].

Inicialmente se debe realizar una evaluación cognitiva, conductual y funcional de la persona. **No se recomienda la toma de decisiones o diagnóstico en función de un solo test** [Burton, Age Aging, 2024; Fabrizzi, Age Aging, 2024; NICE, 2018]. Tanto los síntomas cognitivos como el rendi-

miento en los test de una persona están influidos por una gran variedad de factores que deben ser considerados en la evaluación: nivel educativo, ocupación, cultura, situación vital, familiar y otras dinámicas familiares, desarrollo evolutivo y comorbilidades médicas y psiquiátricas. En cualquier caso, este primer paso es crucial para determinar las necesidades de la persona y el apoyo específico que pudiera requerir [Dickerson, Alzheimers Dement, 2025]. Deben utilizarse test cognitivos breves, estructurados y validados; en el caso de sospecha de EA, incluyendo un instrumento de valoración de memoria episódica verbal [Fabrizzi, Age Aging, 2024]. Se contempla la posibilidad de valoración virtual si es preciso, pero se recomienda la evaluación presencial [Burton, Age Aging, 2024]. Cuando la evaluación cognitiva inicial no es suficientemente informativa, no concordante con los datos aportados por el entorno cuidador o cuando una evaluación más exhaustiva va a cambiar el manejo de la persona, se debe valorar la derivación a Neuropsicología [Dickerson, Alzheimers Dement, 2025; Fabrizzi, Age Aging, 2024].

**La exploración física neurológica es fundamental en este proceso multinivel, así como la valoración de factores de riesgo de demencia.** Es importante tener en cuenta que los adultos mayores de 80 años con deterioro cognitivo albergan más de un cambio neuropatológico (lo que denominamos copatología), habitualmente patología vascular (macro o microinfartos, aterosclerosis, arteriosclerosis, angiopatía amiloide cerebral), así como otras proteinopatías (sinucleopatías, TDP-43, esclerosis hipocampal, enfermedad con granos argirófilos, etc.). En los casos en los que se sospecha una copatología, es más probable que la presentación clínica sea con síntomas atípicos o no amnésicos [Dickerson, Alzheimers Dement, 2025].

Asimismo, es precisa la valoración de otras patologías que pueden contribuir al deterioro cognitivo como la apnea del sueño, el uso de medicación con efecto negativo sobre la cognición o el consumo de tóxicos como el alcohol. En este momento es fundamental también considerar la presencia de patología psiquiátrica concomitante. La valoración de todos estos factores permite la planificación y manejo de los cuidados mediante el tratamiento de estos factores de riesgo [Dickerson, Alzheimers Dement, 2025].

El paso siguiente incluye la realización de pruebas complementarias con analítica, incluyendo vitaminas B y estudio tiroideo, así como pruebas de neuroimagen estructural, con el fin de descartar etiologías secundarias y causas tratables de deterioro cognitivo. Se recomienda en las guías que estas pruebas de neuroimagen se indiquen desde AP [Dickerson, Alzheimers Dement, 2024]. **Las pruebas de neuroimagen pueden mejorar la sensibilidad y precisión del diagnóstico de EA** mediante la evaluación del grado de atrofia temporal medial y excluyendo causas reversibles deterioro cognitivo y otra patología intracraneal [Tahami, Neurol Ther, 2023]. La técnica de elección en este es la resonancia magnética (RM) por su alta capacidad para excluir patologías específicas como la tumoral o vascular, así como patrones de atrofia cerebral característicos de algunas enfermedades neurodegenerativas, como la EA. Si la RM está contraindicada o no disponible, se recomienda la realización de una tomografía axial computarizada (TAC) craneal [Manzano, SEN, 2018]. En el caso de las fases de demencia moderada/grave y, teniendo en cuenta la situación y deseos de la persona y entorno cuidador, es posible que esta elección no sea factible.

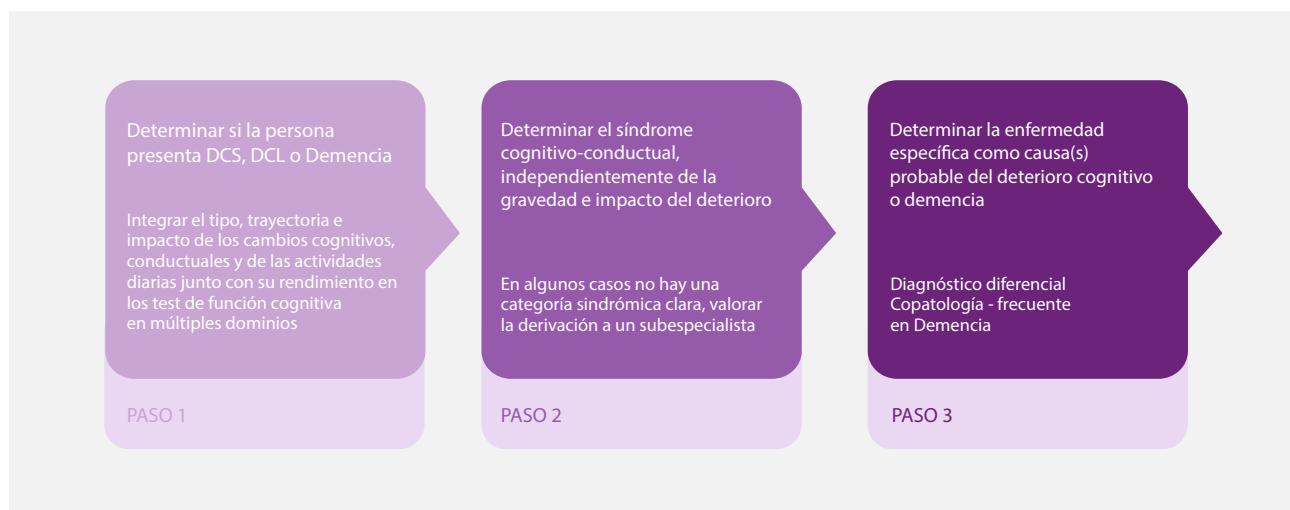
**Figura 2.** Proceso diagnóstico multinivel. Fuente: adaptada de Dickerson, 2025.



RM: resonancia magnética; TAC: tomografía axial computarizada.

En las recientes guías de la AA, la fase de formulación final del diagnóstico sigue las siguientes 3 etapas [Dickerson, Alzheimers Dement, 2025]:

**Figura 3.** Fases de la elaboración del diagnóstico. Fuente: adaptada de Dickerson, 2025.



DCS: declive cognitivo subjetivo; DCL: deterioro cognitivo leve.

Se recomienda la utilización de criterios clínicos actualizados de cada una de las enfermedades responsables del deterioro cognitivo [Fabrizzi, Age Aging, 2024].

## Biomarcadores

Uno de los mayores avances en el manejo de la EA en los últimos años es la **actual capacidad de realizar un diagnóstico biológico gracias al desarrollo de biomarcadores** de la patología subyacente, el depósito de las proteínas  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ AA) y Tau. Asimismo, poseemos otros biomarcadores relacionados con el resto de las patologías neurodegenerativas con un importante valor detección. El conocimiento actual de la EA, así como estos avances tecnológicos en su diagnóstico, facilitan la realización de un diagnóstico cada vez más correcto, a trabajar en un marco de Medicina de Precisión.

Establecer un diagnóstico etiológico de una patología es un aspecto esencial de una buena práctica clínica [Jack, Alzheimers Dement, 2024]. Para la persona con deterioro cognitivo y su entorno cuidador, el diagnóstico de demencia tiene el potencial de acabar con un período de incertidumbre. Los estudios neuropatológicos nos indican que la presencia de placas de  $\beta$ -amiloide y ovillos neurofibrilares aparecen solamente en el 85% de casos con diagnóstico clínico de EA. Estos biomarcadores pueden provocar un cambio desde el diagnóstico clínico basado únicamente en síntomas y test cognitivos a un diagnóstico con apoyo de biomarcadores [Leuzy, Alzheimers Dement, 2025].

Siguiendo el proceso diagnóstico descrito en el apartado anterior, en la mayor parte de casos de demencia moderada/grave, podemos establecer con confianza y seguridad suficiente un diagnóstico etiológico.

La ampliación de la evaluación diagnóstica mediante biomarcadores siempre debe individualizarse, valorando si su realización puede cambiar el manejo terapéutico del paciente, si persiste incertidumbre diagnóstica o si existen datos de atipicidad.

Según la AA, este escenario debe considerarse, aunque no estar limitado, para aquellas personas candidatas a terapias antiamiloide o tratamientos sintomáticos [Dickerson, Alzheimers Dement, 2025]. Es importante recordar que, en la práctica clínica, el diagnóstico basado en biomarcadores no puede restringirse a la identificación de personas susceptibles de iniciar tratamiento antiamiloide; el conocimiento del estatus amiloide puede ser relevante en muchos escenarios clínicos, como situaciones de atipicidad o incertidumbre diagnóstica [Dickerson, Alzheimers Dement, 2025; Leuzy, Alzheimers Dement, 2025]. Las guías italianas subrayan la importancia del diagnóstico clínico, considerándose el uso de biomarcadores como apoyo al diagnóstico de subtipos de demencia o con fines de investigación [Fabrizzi, Age Aging, 2024]. En el caso de las guías escocesas, destacan que pueden existir situaciones en las que los biomarcadores pueden ser útiles, pero tras una evaluación clínica completa y de sus potenciales riesgos y beneficios [Burton, Age Aging, 2024].

Debemos considerar, especialmente en adultos de mayor edad, que la alteración en biomarcadores de EA con frecuencia no son los responsables de manera exclusiva de los síntomas,

por la probable presencia de copatología [Jack, Alzheimers Dement, 2024]. La propuesta de la IWG es que los biomarcadores no deberían, por sí mismos, ser marcadores de enfermedad y si de un proceso patológico subyacente [Dubois, JAMA Neurol, 2024].

Como resumen de los principales biomarcadores para el diagnóstico de trastornos cognitivos, de los que disponemos en la actualidad, destacamos [Frisoni, Lancet Neurol, 2024]:

- **Biomarcadores de la EA:** estudio de proteína amiloide y proteína tau en fluidos (líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante una punción lumbar o plasma) o estudio de neuroimagen funcional específicos (tomografía por emisión de positrones (PET) amiloide y PET tau).
- **Biomarcadores de neuroimagen funcional no específicos:** PET cerebral con 2-[<sup>18</sup>F]fluor-2-deoxi-D-glucosa ([<sup>18</sup>F]FDG): proporciona información sobre el metabolismo cortical y cuyos patrones de hipometabolismo son indicativos de procesos neurodegenerativos.
- **Biomarcadores de neuroimagen funcional de patología Lewy:** Una tomografía por emisión de fotón único (SPECT) cerebral con [<sup>123</sup>I]N-(3-fluoropropil)-2β-carbometoxi-3β-(4-yodofenil)nortropano ([<sup>123</sup>I]FP-CIT) evidencia alteraciones en la vía nigroes-triada y la escintigrafía cardiaca con [<sup>123</sup>I]-meta-yodobenzilguanidina ([<sup>123</sup>I]MIGB) puede detectar defectos precoces de los terminales simpáticos posganglionares cardiacos.
- **Electroencefalograma (EEG):** puede mostrar anomalías eléctricas en enfermedades priónicas, encefalopatías de diversas causas y en la epilepsia de inicio tardío.
- **Polisomnografía:** puede detectar un trastorno de conducta del sueño de movimientos oculares rápidos (REM, por sus siglas en inglés), frecuente en la enfermedad con cuerpos de Lewy y en otras patologías neurodegenerativas.

La reducción del metabolismo de glucosa detectado en PET FDG, no solamente es indicativo de la gravedad de la disfunción neuronal, sino que ayuda al diagnóstico diferencial con la demencia frontotemporal específicamente. Se correlaciona positivamente con el rendimiento cognitivo medido con MMSE y test de fluencia verbal, así como negativamente con la realización de las AVD [Xiong, J Alzheimers Dis Rep, 2024]. A pesar de ello, en personas en fases graves de demencia con deterioro global, el PET FDG no proporciona ayuda para determinar el diagnóstico etiológico, debiendo evitar su realización, dado que es probable que muestre un hipometabolismo difuso y global independientemente de la causa subyacente [Atri, Alzheimers Dement, 2025].

Por el contrario, **los biomarcadores plasmáticos emergen como los más prometedores en su implantación clínica** debido a la facilidad de su realización, coste, accesibilidad, y, por los datos que disponemos hasta el momento, precisión diagnóstica. En los casos de diagnóstico de la demencia en las fases más moderadas/graves, estos biomarcadores pueden suponer una ayuda diagnóstica fundamental para poder dar la mayor certeza diagnóstica a estos pacientes. Un estudio reciente [Selma, Neurology, 2025] ha demostrado que p-tau217 en plasma muestra una elevación más pronunciada que otros biomarcadores en fases clínicamente más graves de

la enfermedad y con un incremento a lo largo del tiempo, correlacionándose de manera más clara con las medidas cognitivas en personas con biología EA. Este biomarcador en particular se sitúa como un marcador de estadio y pronóstico de la EA [Selma, Neurology, 2025].

## Escalas de valoración

La evaluación de las personas que presentan síntomas cognitivos y/o neuropsiquiátricos debe realizarse de una manera sistemática. Las herramientas a utilizar deben adaptarse al entorno de evaluación, ya sea AP o Especializada (AE), y al tipo de valoración que se quiera realizar, cribado o evaluación neuropsicológica completa.

En AP se recomienda vigilar la presencia de síntomas cognitivos en adultos mayores en riesgo, ya sean síntomas reportados por el propio paciente o su entorno, cuando existe deterioro en la realización de las AVD instrumentales no explicadas por otros motivos, dificultad en la toma de medicación u olvidos en citas, así como deterioro en el autocuidado, cuando son víctimas de estafas financieras o cuando una persona presenta cambios conductuales de inicio tardío, incluyendo depresión o ansiedad. En el caso de existir una preocupación clínica acerca de la existencia de deterioro cognitivo, está indicada la realización de una evaluación cognitiva, funcional y neuropsiquiátrica con instrumentos validados [Tang, Alzheimers Dement, 2020].

## Valoración cognitiva

Para la realización de esta primera valoración **se recomienda el uso de test breves** que, en el caso de demencias moderadas y/o graves, serán de enorme utilidad también en el seguimiento. Inicialmente serán de mayor interés aquellos test que valoren memoria episódica y funciones ejecutivas. Por su facilidad de uso, correlación con biomarcadores y coste-efectividad destacan el MIS (del inglés, *Memory Impairment Screen*) y el Fototest. Un test de gran utilidad en AP, además de ser el más utilizado y conocido en todo el mundo, es el MMSE, con muchas ventajas, pero también inconvenientes metodológicos. Dada la evidencia del “efecto suelo” del MMSE en personas con fases graves de demencia, se desarrolló el SMMSE (del inglés, *Severe MiniMental State Examination*), que extiende el rango inferior del MMSE, pudiendo ser un buen instrumento para la evaluación de pacientes con MMSE menor de 10. Otros test para destacar son el Test del Reloj, ampliamente estudiado y de gran utilidad como complemento a otros test breves, evaluando capacidad visuoespacial y funciones ejecutivas, y el Eurotest, test breve que facilita la detección y seguimiento de personas con demencia, tanto en AP como AE, basándose en el conocimiento y habilidad en el manejo de las monedas y billetes de curso legal [Carnero, BMC Neurol, 2006; Olazarán, Neurología, 2016].

## Valoración funcional

De la misma manera que los test breves se pueden considerar una parte de la exploración neurológica, las escalas funcionales representan una forma estructurada de recoger parte de la anamnesis [Villarejo, Neurología, 2011]. La capacidad de autonomía funcional con un cribado

rápido debería ser evaluada mediante un método objetivo cumplimentado por el paciente o un familiar [Tang, Alzheimers Dement, 2020]. En el caso de la demencia moderada-grave, la valoración de las AVD es fundamental, ya que en estas etapas la persona presenta característicamente dificultad en la realización de las actividades instrumentales y básicas.

La evaluación de la funcionalidad permite, además, seguir el curso clínico de la enfermedad y monitorizar los resultados del tratamiento farmacológico y no farmacológico [EMA, 2018].

Existen escalas de valoración de las diferentes AVD, ya sean básicas, instrumentales y avanzadas. **En el caso de la demencia moderada/grave nos debemos centrar en la valoración de las actividades básicas, en las que destacamos el índice de Barthel y el índice de Katz.** El índice de Barthel es una escala desarrollada en 1965, con valoración en población española, pero no específica de demencia. Evalúa 10 AVD: independencia en la alimentación, aseo, baño, vestido, caminar sobre una superficie nivelada, subir y bajar escaleras, transferencias, uso del inodoro, y continencia vesical y rectal. Según la dependencia en ellas puntuá 0, 5, 10 y 15, con un total de 100 puntos como máximo, siendo esta puntuación la de mayor independencia funcional. [Yi, Front Psychiatry, 2020]. El índice de Katz consta de 6 ítems dicotómicos que evalúan la capacidad o incapacidad para realizar tareas específicas: bañarse, vestirse, uso del sanitario, movilidad, continencia y alimentación, asignando una puntuación de 1 para capacidad y 0 para incapacidad que configuran una clasificación en 6 niveles desde la mínima dependencia a la máxima. Ambos índices son ampliamente usados en pacientes geriátricos, pero su uso en pacientes con EA es limitado debido a que los aspectos relacionados con la movilidad suelen mantenerse intactos hasta las fases finales de la enfermedad [Ferretti, Rev Esc Enferm USP, 2015; Yi, Front Psychiatry, 2015].

Frente a ella, la escala IDDD (del inglés, *Interview for Deterioration in Daily living activities in Dementia*) es un instrumento de evaluación más global, ya que valora tanto actividades básicas como instrumentales de la vida diaria. Valora la capacidad en el cuidado personal, diferenciando la iniciativa para llevar a cabo una acción de la realización de la misma. Consta de 33 ítems (16 de actividades básicas) y está validada en población española. Su rango de puntuación va de 33 (no deterioro funcional) a 99 (dependiente) [Villarejo, Neurología, 2011].

## Valoración conductual

Si la persona presenta síntomas de la esfera afectiva o conductual se recomienda también una evaluación objetiva de los síntomas neuropsiquiátricos. **La principal herramienta de valoración es la escala NPI** (del inglés, *Neuropsychiatric Inventory*), **específica para la valoración de los síntomas conductuales de la demencia** [Cummings, Neurology, 1994].

Por último, la EA puede estudiarse mediante los propios criterios diagnósticos, pero en la práctica clínica es habitual el uso de las escalas GDS y FAST (del inglés, *Functional Assessment*

*Staging*) que determinan el grado de afectación funcional basándose en la gravedad de la afectación cognitiva [Reisberg, Am J Psychiatry, 1982; Sclar, Int Psychogeriatr, 1992]. El apartado de la evaluación de las personas con demencia moderada/grave se desarrolla en el capítulo 5 de una manera más detallada.

## 1.3 DIAGNÓSTICOS UTILIZADOS EN EL CONTEXTO ESPAÑOL

En el manejo de la EA en España encontramos una atención heterogénea, pero con puntos comunes. De hecho, desde 2012, la consideración de que el sistema sanitario funciona bien ha descendido de un 65-70 % a un 56,7% de la población, habiendo variaciones entre CCAA [Muñoz, MS 2023].

En la Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a las personas con EA y otras demencias del Gobierno de España, se recomienda obtener datos de un informador independiente y fiable, evaluar síntomas psicológicos y conductuales, así como evaluar el impacto sobre las AVD y realizar una exploración física general y neurológica. Adicionalmente, el diagnóstico de demencia debe incluir una valoración cognitiva formal, y para su cribado recomiendan el MMSE o test de Lobo, recomendando inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE) en casos leves-moderados y memantina en moderados-graves. La identificación de los casos recae en AP [Abellán, MS, 2011]. Las recomendaciones mostradas coinciden con otras guías o procesos asistenciales integrados de otras comunidades [Alom, SVN, 2006; Arrieta, JCyl, 2007; Arrieta, JCyl, 2012; Castellanos, Juntaex, 2007; Cousido, JA, 2002], no obstante, en general son documentos de hace años y poca actualización. En ese sentido, hay nuevas revisiones por partes de las CCAA más actuales [Bullrich, Gen Cat, 2022; Lama, JA, 2023], que tienen unos objetivos más ambiciosos con respecto a la asistencia a la enfermedad, pero cuya aplicación real hoy en día dista de ser lo que reflejan los documentos.

Los requisitos mínimos en el manejo habitual se pueden ver en guías de Sociedad de Neurología tanto española (SEN) como regionales [Manzano, SEN, 2018; Viñuela, SAN, 2019], los cuales en esencia son comunes a las otras guías y planes: identificación lo antes posible de la persona afectada por parte de AP, derivación a asistencia especializada y seguimiento de comorbilidades e identificación de empeoramiento por parte de AP.

## 1.4 RETOS

En el contexto español, se han identificado diversas necesidades no cubiertas en cuanto al diagnóstico de la EA moderada- grave. Estas dificultades se manifiestan a lo largo de todo el proceso diagnóstico, desde la identificación inicial de los casos hasta la atención especializada, y reflejan limitaciones estructurales, organizativas y profesionales que dificultan una intervención eficaz y oportuna. Abordarlas resulta fundamental para garantizar una detección más precisa, un tratamiento adecuado y una mejor coordinación asistencial en las etapas avanzadas de la enfermedad.

## Barreras en la detección de casos

- Optimización y actualización de los sistemas de registro y codificación de los casos, con el fin de poder facilitar el uso de los datos.
- Establecimiento de medidas de Salud Pública destinadas a la monitorización de enfermedades crónicas, entre ellas la EA.

## Barreras en el acceso a recursos diagnósticos

- Falta de uniformidad en el uso de instrumentos de cribado de deterioro cognitivo adaptados a nuestra población y a las perspectivas actuales de diagnóstico temprano de la demencia, evaluación del deterioro cognitivo leve (DCL).
- Acceso heterogéneo a pruebas complementarias en las distintas CCAA españolas, tanto a nivel de AP como de atención hospitalaria (AH). En especial, en AP, con limitación a la realización de pruebas de valoración inicial del deterioro cognitivo (neuroimagen), lo que determina que el paciente llegue con parte del abordaje inicial sin realizar a consulta de AE.
- Elevado tiempo de espera en las derivaciones desde AP, ya sea por teleconsulta o por consulta general.
- Falta de equidad y homogeneidad en el acceso a la realización de biomarcadores de eficacia establecida para el diagnóstico de EA y otras enfermedades neurodegenerativas.
- Dificultad en la valoración del deterioro cognitivo en personas menores de 65 años, habitualmente no contempladas en los algoritmos actuales.
- Barreras en la derivación / abordaje multidisciplinar.
- Tiempo de espera en las derivaciones desde AP, ya sea por teleconsulta o por consulta general.
- Tiempo de espera en la derivación e interconsulta entre especialidades hospitalarias.
- Salvo pacientes ingresados, mayor problema en seguimiento y comunicación intrahospitalaria mediante interconsultas. Ausencia de equipos multidisciplinares en Distritos Sanitarios / Hospitales de referencia, así como heterogeneidad en la asistencia según la región.
- Heterogeneidad e inequidad entre CCAA en la presencia de Unidades Especializadas de Atención al Paciente con Patologías Neurodegenerativas.

## Barreras formativas

- Conocimiento de los conceptos clave del manejo de la enfermedad (contenido de los documentos de consenso ya existentes) por parte de AP, para su correcta identificación y derivación.
- Conocimiento por parte de las personas afectas, familiares y/o cuidadores de que deben consultar por ese motivo.
- Formación y actualización de conocimientos en patologías neurodegenerativas por parte de AE.

## 1.5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Es fundamental actualizar y uniformizar los códigos de diagnóstico relacionados con el deterioro cognitivo, para ello recomendamos el uso de los nuevos criterios diagnósticos más recientes, como los propuestos para la EA. Esto permitiría vincular de manera más eficaz a las personas con deterioro cognitivo a los distintos niveles asistenciales, facilitando, entre otros aspectos, la realización de una evaluación social, que resulta imprescindible en estas etapas.

A partir de esta necesidad de mejora en los procesos diagnósticos y asistenciales, se plantean una serie de recomendaciones orientadas a reforzar la respuesta del sistema sanitario y social ante los retos que plantea la EA moderada-grave:

- **Promover el establecimiento de guías y recomendaciones de práctica clínica**, que contemplen la evidencia científica actual, tanto en el diagnóstico temprano del deterioro cognitivo, como en el seguimiento de fases moderadas/graves de la enfermedad.
- **Optimizar los medios diagnósticos y de evaluación del deterioro cognitivo** mediante protocolos de actuación multidisciplinares. De esta manera, se establecerán los criterios para la realización de biomarcadores, mejorando la precisión diagnóstica, iniciando tratamiento específico y seguimiento adecuado de las personas afectadas.
- **Valoración del diagnóstico de deterioro cognitivo de una manera holística**, contemplando las diferentes copatologías que puedan estar sucediendo al mismo tiempo en un mismo paciente. Este tipo de evaluaciones nos permitirá un mejor manejo del tratamiento farmacológico y no farmacológico.
- **Las herramientas de inteligencia artificial (IA) suponen una ayuda potencial** al diagnóstico de las personas con deterioro cognitivo. En los últimos años se están publicando datos que avalan la ayuda que pueden suponer estos instrumentos con IA para mejorar la eficacia y el diagnóstico de estas enfermedades.
- **Valorar la implementación de biomarcadores plasmáticos** como herramienta diagnóstica dada su potencialidad, precisión y accesibilidad, en cuanto obtengan la aprobación precisa por parte de las autoridades regulatorias.
- **La mejor formación e información** contribuye a la eliminación del estigma asociado a las patologías neurodegenerativas.

## BIBLIOGRAFIA

- Abellán Vidal MT, Agüera Ortiz L, Aguilar Barberá M, Alcolea Rodríguez DA, Almenar Monfort C, Amer Ferrer G, et al. Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a las Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación; 2011.
- Alom Poveda J, Baquero M, Catalá J, Díaz Marín C, Escudero Torrella J, Martínez Lozano MD, et al. Plan de asistencia integral a los pacientes con E. de Alzheimer y otras demencias: Comunidad Valenciana. Valencia: Sociedad Valenciana de Neurología; 2006.
- Altuna Azkargorta M, Berbel García A, Correas Callero E, Fernández Revuelta A, Galán Dávila L, Giménez Muñoz A, et al. Impacto sociosanitario de las enfermedades neurológicas en España. Madrid: Ediciones SEN; 2025.
- Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia. Alzheimer's Disease International; 2021.
- Arrieta Antón E, García Gómez FJ, González Cerezo A, Guerrero Díaz MT, Jimenez Aleixandre P, Maín Pérez A, et al. Proceso asistencial integrado al paciente con demencia. Junta de Castilla y León; 2012.
- Arrieta Antón E, Fernández Pascual L, González Rodríguez V, Goñi Imizcoz M, Guerrero Díaz MT, López Merino P, et al. Guía de Atención al Paciente con Demencia en Atención Primaria. Junta de Castilla y León; 2007.
- Atri A, Dickerson BC, Clevenger C, Karlawish J, Knopman D, Lin PJ, Norman M, Onyike C, Sano M, Scanland S, Carrillo M. Alzheimer's Association clinical practice guideline for the Diagnostic Evaluation, Testing, Counseling, and Disclosure of Suspected Alzheimer's Disease and Related Disorders (DETeCD-ADRD): Executive summary of recommendations for primary care. *Alzheimers Dement*. 2025 Jun;21(6):e14333.
- Bullich Marín I, Cañabate González MP, Casablancas Figueras S, Cuevas Esteban J, Forné González S, Lladó Plarrumaní A, et al. Pla d'atenció sanitària a les persones amb deteriorament cognitiu lleu i demència de Catalunya (PLADEMCAT). Barcelona: Direcció General de Planificació en Salut. Departament de Salud, Generalitat de Catalunya; 2022.
- Burton JK, Soiza RL, Quinn TJ; SIGN 168 guideline development group. Guideline summary: assessment, diagnosis, care and support for people with dementia and their carers [Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN Guideline 168]. *Age Ageing*. 2024 Jul 2;53(7):afae147.
- Carnero-Pardo C, Gurpegui M, Sanchez-Cantalejo E, Frank A, Mola S, Barquero MS, Montoro-Rios MT; Trans-EUROTEST Group. Diagnostic accuracy of the Eurotest for dementia: a naturalistic, multicenter phase II study. *BMC Neurol*. 2006 Apr 10;6:15.
- Castellanos Pinedo F, Cid Gala M, Duque San Juan P, Martín Zurdo J, Toribio Felipe R. Plan integral de atención sociosanitaria al deterioro cognitivo en Extremadura (PIDEX). Junta de Extremadura; 2007.
- European Medicines Agency. Clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease: scientific guideline. Amsterdam: EMA; 2018.
- Confederación Española de Alzheimer (CEAFA). Censo de las personas con Alzheimer y otras demencias en España 2023. Madrid: CEAFA; 2023.
- Cousido Martínez-Conde S, Carnero Pardo C, Fernández Villamor R, Gil Nérga E, Gómez Salado MJ, González Andrés VL, et al. Proceso Asistencial Integrado Demencia. Sevilla: Junta de Andalucía; 2002.
- Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, Molinuevo JL. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2017; 9:71.
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44:2308-2314.
- Dickerson BC, Atri A, Clevenger C, Karlawish J, Knopman D, Lin PJ, Norman M, Onyike C, Sano M, Scanland S, Carrillo M. The Alzheimer's Association clinical practice guideline for the Diagnostic

Evaluation, Testing, Counseling, and Disclosure of Suspected Alzheimer's Disease and Related Disorders (DETeCD-ADRD): Executive summary of recommendations for specialty care. *Alzheimers Dement.* 2025 Jan;21(1):e14337.

- Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, Bejanin A, Bombois S, Epelbaum S, Teichmann M, Habert MO, Nordberg A, Blennow K, Galasko D, Stern Y, Rowe CC, Salloway S, Schneider LS, Cummings JL, Feldman HH. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol.* 2021 Jun;20(6):484-496.
- Dubois B, Villain N, Schneider L, Fox N, Campbell N, Galasko D, Kivipelto M, Jessen F, Hanseeuw B, Boada M, Barkhof F, Nordberg A, Froelich L, Waldemar G, Frederiksen KS, Padovani A, Planche V, Rowe C, Bejanin A, Ibanez A, Cappa S, Caramelli P, Nitirini R, Allegri R, Slachevsky A, de Souza LC, Bozoki A, Widera E, Blennow K, Ritchie C, Agronin M, Lopera F, Delano-Wood L, Bombois S, Levy R, Thambisetty M, Georges J, Jones DT, Lavretsky H, Schott J, Gatchel J, Swantek S, Newhouse P, Feldman HH, Frisoni GB. Alzheimer Disease as a Clinical-Biological Construct-An International Working Group Recommendation. *JAMA Neurol.* 2024 Dec 1;81(12):1304-1311.
- Fabrizi E, Ancidoni A, Locuratolo N, Piscopo P, Della Gatta F, Salemmé S, Pani SM, Marconi D, Vignatelli L, Sagliocca L, Caffarra P, Secreto P, Guaita A, Stracciari A, Vanacore N, Lacorte E; Guideline Working Group. The Italian guideline on diagnosis and treatment of dementia and mild cognitive impairment. *Age Ageing.* 2024 Nov 1;53(11):afae250.
- Farré M, Haro JM, Kostov B, Alvira C, Risco E, Miguel S, Cabrera E, Zabalegui A. Direct and indirect costs and resource use in dementia care: A cross-sectional study in patients living at home. *Int J Nurs Stud.* 2016 Mar;55:39-49.
- Frisoni GB, Festari C, Massa F, Cotta Ramusino M, Orini S, Aarsland D, Agosta F, Babiloni C, Borroni B, Cappa SF, Frederiksen KS, Froelich L, Garibotto V, Haliassos A, Jessen F, Kamondi A, Kessels RP, Morbelli SD, O'Brien JT, Otto M, Perret-Liaudet A, Pizzini FB, Vandenbulcke M, Vanninen R, Verhey F, Vernooij MW, Yousry T, Boada Rovira M, Dubois B, Georges J, Hansson O, Ritchie CW, Scheltens P, van der Flier WM, Nobili F. European intersocietal recommendations for the biomarker-based diagnosis of neurocognitive disorders. *Lancet Neurol.* 2024 Mar;23(3):302-312.
- Garre-Olmo J, Flaqué M, Gich J, et al. Registry of Dementia of Girona Study Group (ReDeGi Group). A clinical registry of dementia based on the principle of epidemiological surveillance. *BMC Neurol.* 2009 Jan 28;9:5.
- Gómez Maldonado L, de Mora-Figueroa R, López-Angarita A, Maravilla-Herrera P, Merino M. Cost of Patients with Alzheimer's Disease in Spain According to Disease Severity. *Pharmacoecon Open.* 2024 Jan;8(1):103-114.
- Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J, Liu E, Molinuevo JL, Montine T, Phelps C, Rankin KP, Rowe CC, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R; Contributors. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018 Apr;14(4):535-562.
- Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, Hansson O, Ho C, Jagust W, McDade E, Molinuevo JL, Okonkwo OC, Pani L, Rafii MS, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R, Teunissen CE, Carrillo MC. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement.* 2024 Aug;20(8):5143-5169.
- Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2024;20(1):1-18.
- INE (Instituto Nacional de Estadística). Encuesta de Discapacidad, Autonomía Personal y Situaciones de Dependencia. Madrid: Gobierno de España; 2008.
- Lama Herrera CM, Cuartero Rodríguez E, Cerezo Espinosa de los Monteros JJ, Jiménez González S, Reyes Alarcón L, González Guzmán M, et al. Plan Integral de Alzheimer y otras demencias en Andalucía. Sevilla: Junta de Andalucía; 2023.
- Leuzy A, Bollack A, Pellegrino D, Teunissen CE, La Joie R, Rabinovici GD, Franzmeier N, Johnson K, Barkhof F, Shaw LM, Arkhipenko A, Schindler SE, Honig LS, Moscoso Rial A, Schöll M, Zetterberg H, Blennow K, Hansson O, Farrar G. Considerations in the clinical use of amyloid PET and CSF biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2025 Mar;21(3):e14528.
- Mayoral Cortes JM, Aragónés Sanz N, Godoy P, Sierra Moros MJ, Cano Portero R, González Morán

F, et al. Las enfermedades crónicas como prioridad de la vigilancia de la salud pública en España. *Gac Sanit.* 2016;30(2):154-157.

- Muñoz Montalvo JF, Latorre MA, Estirado Gómez A, Calcerrada Díaz-Santos N, González Santamaría M, Mouzo Rueda N, et al. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2023. Madrid: Gobierno de España; 2023.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers [Internet]. London: NICE; 2018.
- Olazarán J, Hoyos-Alonso MC, del Ser T, Garrido Barral A, Conde-Sala JL, Bermejo-Pareja F, López-Pousa S, Pérez-Martínez D, Villarejo-Galende A, Cacho J, Navarro E, Oliveros-Cid A, Peña-Casanova J, Carnero-Pardo C. Practical application of brief cognitive tests. *Neurologia.* 2016 Apr;31(3):183-94.
- Pérez Menéndez. Las demencias ya suponen el 8% del total de defunciones que se producen en España. Madrid: Sociedad Española de Neurología; 21 de septiembre de 2024.
- Ramírez-Pérez C, Cámara A. Impacto económico de una implantación plena del Plan de Choque en Dependencia 2021-2023 en España. *Gac Sanit.* 2023;37:102289.
- Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, et al. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia *Am J Psychiatry* 1982;139: 1136-9.
- Manzano-Palomo S, Fortea J, Villarejo A, Sánchez del Valle R. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. Madrid: Sociedad Española de Neurología; 2018.
- Sclar SG, Reisberg B. Functional assessment staging (FAST) in Alzheimer's disease: reliability, validity, and ordinality. *Int Psychogeriatr.* 1992;4 Suppl 1:55-69.
- Selma-Gonzalez J, Rubio-Guerra S, García-Castro J, Vera-Campuzano E, Sala I, Sánchez-Saudinós MB, Zhu N, Arranz J, Arriola-Infante JE, Rodríguez-Baz I, Maure-Blesa L, Dols-Icardo O, Videla L, Valldeneu S, Barroeta I, Santos-Santos M, Carmona-Iragui M, Vaqué-Alcázar L, Alvarez-Sánchez E, Lorente O, Carreras M, Belbin O, Arslan B, Ashton NJ, Zetterberg H, Blennow K, Montoliu-Gaya L, Bejanin A, Lleó A, Fortea J, Alcolea D, Illan-Gala I. Association of Plasma Phosphorylated Tau 217 With Clinical Deterioration Across Alzheimer Disease Stages. *Neurology.* 2025 Jul;105(1):e213769.
- Soto-Gordoa M, Arrospide A, Zapiaín A, Aiarza A, Abecia LC, Mar J. El coste de la aplicación de la Ley de Dependencia a la enfermedad de Alzheimer. *Gac Sanit.* 2014;28(5):389-392.
- Tahami Monfared AA, Phan NTN, Pearson I, Mauskopf J, Cho M, Zhang Q, Hampel H. A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Alzheimer's Disease and Strategies for Future Advancements. *Neurol Ther.* 2023 Aug;12(4):1257-1284.
- Tang-Wai DF, Smith EE, Bruneau MA, Burhan AM, Chatterjee A, Chertkow H, Choudhury S, Dorri E, Ducharme S, Fischer CE, Ghodasara S, Herrmann N, Hsiung GR, Kumar S, Laforce R, Lee L, Massoud F, Shulman KI, Stiffel M, Gauthier S, Ismail Z. CCCDTD5 recommendations on early and timely assessment of neurocognitive disorders using cognitive, behavioral, and functional scales. *Alzheimers Dement (N Y).* 2020 Nov 11;6(1):e12057.
- Vasileva-Metodiev SZ, Spargo D, Klein EG, Quevenco FC, Cotton S, Sanchez-Juan P, Niimi Y, Fowler NR. Diagnostic journey and management of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease dementia: A multinational, real-world survey. *J Alzheimers Dis.* 2025 Apr;104(4):1212-1234.
- Villarejo Galende A, Eimil Ortiz M, Llamas Velasco S, Llanero Luque M, López de Silanes de Miguel C, Prieto Jurczynska C. Informe de la Fundación del Cerebro. Impacto social de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Neurología.* 2017; 36(1):39-49.
- Viñuela Fernández F, Carnero C, Iglesias Espinosa M, García López T, Hernández Ramos FJ, Ojea Ortega T, et al. Recomendaciones para el manejo del deterioro cognitivo. Sevilla: Fundación Sociedad Andaluza de Neurología; 2019.
- Xiong M, You H, Liao W, Mai Y, Luo X, Liu Y, Jiang SN. The Association Between Brain Metabolic Biomarkers Using 18F-FDG and Cognition and Vascular Risk Factors, as well as Its Usefulness in the Diagnosis and Staging of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Rep.* 2024 Sep 5;8(1):1229-1240.
- Yi Y, Ding L, Wen H, Wu J, Makimoto K, Liao X. Is Barthel Index Suitable for Assessing Activities of Daily Living in Patients With Dementia? *Front Psychiatry.* 2020 May 8;11:282.



**TEMA 2**

# **ABORDAJE DE LA COGNICIÓN**

**Autores: Dr. Antonio Palasí Franco  
y Dra. Ester Suárez Castro**

# 2

# Abordaje de la cognición

Autores: Dr. Antonio Palasí Franco y Dra. Ester Suárez Castro

## 2.1 OPCIONES TERAPÉUTICAS

### 2.1.1 TERAPIAS FARMACOLÓGICAS

Actualmente no existen tratamientos curativos ni modificadores aprobados para las fases moderadas o graves de la enfermedad de Alzheimer (EA), por lo que la **terapia farmacológica se centra en el uso de medicamentos con un efecto sintomático, dirigidos fundamentalmente a potenciar la función cognitiva**. Los fármacos disponibles se dividen en dos grandes grupos: los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE), indicados en EA de leve a moderadamente grave, y la memantina, con indicación en EA de moderada a grave. En la Tabla 1 se encuentran resumidas sus principales características. Estos medicamentos, usados en monoterapia o en combinación IACE con memantina, ejercen también cierto efecto sobre las alteraciones conductuales de estos pacientes. En este capítulo se tratarán los beneficios sobre la cognición, remitiéndose al lector al siguiente capítulo para sus efectos sobre la conducta.

#### Inhibidores de la acetilcolinesterasa

Desde hace más de 40 años se conoce que el déficit colinérgico está implicado en los síntomas cognitivos de la EA. En los cerebros de pacientes con EA se observa una degeneración progresiva de las neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert, lo que conlleva una reducción significativa de los niveles de acetilcolina (ACh) en la corteza cerebral. Esta disfunción colinérgica se correlaciona estrechamente con la gravedad del deterioro cognitivo observado en los pacientes [Hampel, Brain, 2018].

Bajo esta hipótesis, se inició el desarrollo de fármacos dirigidos a potenciar la neurotransmisión colinérgica, con el objetivo de mejorar los síntomas de la EA, destacando entre ellos los IACE. Estos actúan mediante la inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE),

responsable de la degradación de la ACh en la hendidura sináptica. Como consecuencia, aumentan la biodisponibilidad de este neurotransmisor en la sinapsis favoreciendo la neurotransmisión colinérgica, cuya disfunción constituye una característica fisiopatológica clave en la EA [Hampel, Brain, 2018].

El primer IACE que demostró eficacia en esta enfermedad fue la tacrina (1993), aunque su uso clínico fue abandonado por su toxicidad hepática [Buble, J Mol Sci, 2023]. Posteriormente se introdujeron fármacos con mejor perfil de seguridad y tolerabilidad como el donepezilo (1996), la rivastigmina (2000) y la galantamina (2001), que constituyen las opciones disponibles actualmente en la práctica clínica [Hampel, Brain, 2018].

**Los IACE están indicados para el tratamiento de la EA leve a moderadamente grave**, que se corresponde con los **estadios 4 a 6 en la escala GDS** (del inglés, *Global Deterioration Scale*) [AEMPS, fichas técnicas oficiales, 2024], **aunque también han demostrado eficacia en fases graves (GDS 7)**. Una revisión sistemática que incluyó 13 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo demostró que los IACE producen beneficios modestos, pero clínicamente significativos, en estos pacientes. Se observó una mejora media de 2,7 puntos en la escala ADAS-Cog (del inglés, *Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive*), cuyo rango total varía de 0 a 70, en comparación con placebo, así como una mejoría en las actividades de la vida diaria, lo que sugiere un impacto funcional además del beneficio cognitivo [Birks, Cochrane Database Syst Rev, 2006]. Aunque la mayoría de los ensayos clínicos tienen una duración de 6 meses, existe evidencia de beneficio a más largo plazo, con efectos mantenidos incluso tras 4 años de seguimiento. [Winblad, Alzheimer Dis Assoc Disord, 2004].

En la EA grave, la evidencia sobre su beneficio es más limitada y variable, aunque algunos estudios han sugerido que pueden mantener su eficacia en fases graves de la EA, incluyendo a pacientes con puntuaciones de MMSE (del inglés, *Mini-Mental State Examination*) inferiores a 12 [Farlow, CNS Neurosci Ther, 2013; Black, Neurology, 2007].

No se han demostrado diferencias significativas en cuanto a la eficacia clínica entre los distintos IACE. Sin embargo, pese a compartir un mecanismo de acción común, presentan diferencias en cuanto a su vía de administración, farmacocinética, metabolismo y perfil de seguridad, por lo que la elección del fármaco debe individualizarse [Birks, Cochrane Database Syst Rev, 2006].

Los efectos adversos más frecuentes de los IACE están relacionados con su acción colinérgica, e incluyen náuseas, vómitos, diarrea, hiporexia e insomnio, especialmente durante la fase de titulación. Aunque infrecuentes, también se han descrito eventos cardiovasculares, como bradicardia, síncope e hipotensión, por lo que se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de bradicardia o en tratamiento con fármacos cronotrópicos negativos [Abellán, MS, 2011]. En estos casos, puede ser razonable realizar un electrocardiograma previo al inicio del tratamiento [Manzano, SEN, 2018]. También deben usarse con precaución en pacientes con epilepsia, asma o enfermedad pulmonar obstructiva e insuficiencia renal o hepática [Abellán, MS, 2011]. Los IACE de-

berían suspenderse en los pacientes que, tras el inicio del fármaco, desarrollen hipotensión o bradicardia sintomática sin otras causas identificables (como, por ejemplo, la toma de antihipertensivos) y están contraindicados en pacientes con trastornos de la conducción cardíaca conocidos como bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado.

En pacientes que presentan falta de eficacia o intolerancia a un IACE puede probarse el cambio a otro fármaco de la misma clase. El cambio puede considerarse sin necesidad de un periodo de lavado [Cummings, Ann Clin Transl Neurol, 2015]. En aquellos pacientes con EA moderada a grave que no toleren o presenten una contraindicación para el uso de IACE, la memantina en monoterapia constituye también una alternativa terapéutica razonable [NICE Guideline, 2018].

### **A) Donepezilo:**

El donepezilo es un inhibidor selectivo y reversible de la AChE con acción central, aprobado para el tratamiento sintomático de la EA en estadio leve a moderadamente grave. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la degradación de la ACh por esta enzima, potenciando así la neurotransmisión colinérgica [AEMPS, ficha técnica donepezilo, 2024].

En una revisión sistemática que incluyó 28 estudios aleatorizados y controlados con placebo, con un total 8.257 participantes afectos de EA en estadio leve, moderado o grave, se evidenció que el tratamiento con donepezilo se asociaba a una mejoría significativa frente a placebo en parámetros cognitivos (diferencia media de 1,1 puntos en el MMSE y de 2,7 puntos en la ADAS-Cog. Asimismo, se observaron beneficios clínicamente relevantes en la funcionalidad (medidas mediante escalas de actividades de la vida diaria) y en escalas de impresión global de cambio. No obstante, la mayoría de los estudios incluidos tenían una duración inferior a 6 meses [Birks, Cochrane Database Syst Rev, 2018].

Otros estudios con seguimiento a más largo plazo han demostrado beneficios similares sostenidos hasta un año de tratamiento, con efectos positivos tanto en la situación clínica global, como en la cognición y en actividades de la vida diaria [Winblad, Neurology, 2001]. También existe alguna evidencia de su beneficio en las fases graves de la enfermedad (MMSE < 12), incluyendo mejoría en cognición e impresión clínica global, y con un perfil de efectos adversos similar a los estadios leves y moderados de la EA [Black, Neurology, 2007; Winblad, Curr Med Res Opin, 2006].

El donepezilo está disponible en comprimidos recubiertos y sin recubrir, bucodispersables y en solución oral (que facilitan su administración en pacientes con disfagia), en dosis de 5 y 10 mg. Se recomienda iniciar el tratamiento con 5 mg/24 h durante al menos 4 semanas, aumentando a 10 mg/24 h si se tolera adecuadamente. Aunque la dosis de 5 mg ya ha demostrado eficacia frente a placebo, los datos disponibles indican un beneficio clínico superior con 10 mg/24 h, por lo que debe ser la dosis objetivo siempre que sea posible. Dosis superiores (23 mg/día) no ofrecieron ventajas y se asociaron con

mayores efectos secundarios [Birks, Cochrane Database Syst Rev, 2018].

Aunque su perfil de efectos adversos es globalmente comparable al de otros IACE, las alteraciones del sueño, como el insomnio y los sueños vívidos o pesadillas, se han reportado con mayor frecuencia específicamente con donepezilo. Estos eventos pueden mitigarse mediante la administración matutina del fármaco. El donepezilo se metaboliza principalmente a través del citocromo P450 (CYP2D6 y CYP3A4), lo que implica potenciales interacciones farmacológicas con fármacos inductores o inhibidores enzimáticos (AEMPS, ficha técnica donepezilo, 2023).

## B) Rivastigmina:

La rivastigmina es un inhibidor dual de la AChE y la butirilcolinesterasa (BuChE), enzimas clave en la degradación de la ACh. En fases iniciales de la EA, la AChE es la principal responsable del metabolismo de este neurotransmisor. Sin embargo, a medida que la enfermedad progresá, la actividad de la AChE disminuye significativamente, mientras que la de la BuChE aumenta. Por tanto, la inhibición conjunta de ambas colinesterasas podría ofrecer beneficios adicionales, especialmente en estadios moderados a graves de la enfermedad [Lane, Int J Neuropsychopharmacol, 2006].

La rivastigmina ha demostrado eficacia en el tratamiento de la EA leve a moderadamente grave a partir de una dosis diaria de 6 mg (vía oral) o 9,5 mg (vía transdérmica). Una revisión sistemática que incluyó 13 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo demostró, tras 6 meses de tratamiento con rivastigmina, una mejoría modesta pero estadísticamente significativa en comparación con placebo en las funciones cognitivas (con diferencias medias de 0,7 puntos en el MMSE y de 1,8 puntos en la ADAS-Cog), así como en las actividades de la vida diaria y en la impresión clínica global de cambio. [Birks, Cochrane Database Syst Rev, 2015].

La rivastigmina está disponible en cápsulas, solución oral y parches transdérmicos. La formulación transdérmica se asocia con una menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales, lo que la convierte en una opción preferible en pacientes con intolerancia digestiva a los IACE orales.

La rivastigmina oral se inicia con la dosis de 1,5 mg dos veces al día, con incrementos progresivos hasta una dosis de mantenimiento de 6 a 12 mg/día, en función de la tolerancia. La formulación transdérmica se inicia con 4,6 mg/24 h y puede incrementarse al mes a 9,5 mg/24h (dosis mínima eficaz), con posibilidad de escalar hasta 13,3 mg/24h en pacientes seleccionados. Si bien las dosis más altas pueden suponer un beneficio clínico adicional, también llevan una mayor incidencia de efectos adversos, con lo que la dosis de mantenimiento debe individualizarse [Cummings, Ann Clin Transl Neurol, 2015].

A diferencia de otros IACE, su metabolismo no depende del citocromo P450, sino que se elimina fundamentalmente por hidrólisis en plasma. Esto reduce el riesgo de interac-

ciones farmacológicas, suponiendo una ventaja en pacientes polimedicados [Manzano, SEN, 2018].

### C) Galantamina:

La galantamina es un inhibidor de la AChE que además actúa como modulador alostérico positivo de los receptores colinérgicos nicotínicos presinápticos, lo que le confiere un efecto añadido potenciador de la neurotransmisión colinérgica [AEMPS, ficha técnica galantamina, 2021].

En pacientes con demencia por EA, la galantamina a dosis de 16 a 24 mg/día ha mostrado a los 6 meses de tratamiento una mejoría en la función cognitiva comparada con placebo (2,9 puntos en la escala ADAS-cog) y en escalas de capacidad funcional. Existe también evidencia, aunque más limitada, de que la galantamina podría mejorar las escalas de impresión clínica global de cambio y el riesgo de mortalidad a los 6 meses. Los efectos secundarios gastrointestinales son los que más frecuentemente limitan su tolerabilidad [Lim, Cochrane Database Syst Rev, 2024].

Está disponible en cápsulas de liberación prolongada y solución oral. La dosis recomendada es de 8 mg/día al inicio, aumentando a 16 mg/día tras cuatro semanas de tratamiento (dosis mínima eficaz), con posibilidad de incrementar hasta 24 mg/día si la tolerancia es adecuada. En el caso de la solución oral, la dosis total diaria debe dividirse en 2 tomas, administradas cada 12 horas [AEMPS, ficha técnica galantamina, 2021].

La incidencia de efectos adversos digestivos es dosis dependiente y constituye el principal factor limitante en la práctica clínica diaria [Lim, Cochrane Database Syst Rev, 2024]. El metabolismo de la galantamina depende del citocromo P450 (CYP2D6 y CYP3A4), lo que implica posibles interacciones con fármacos que afecten a estas enzimas [AEMPS, ficha técnica galantamina, 2021].

### Memantina:

La memantina es un antagonista no competitivo de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) glutamatérgicos. En la EA se ha descrito una disfunción crónica de la liberación del neurotransmisor glutamato, resultando en un aumento sostenido de sus niveles basales en el espacio sináptico. Esto favorece una activación tónica y excesiva de los receptores NMDA glutamatérgicos que desencadenan procesos de excitotoxicidad (mecanismo patológico por el cual la sobreestimulación glutamatérgica induce daño y muerte neuronal, contribuyendo así a la neurodegeneración característica de la EA). La memantina actúa como un antagonista no competitivo de estos receptores, uniéndose

a ellos y bloqueando su activación patológica, modulando de esta forma la excitotoxicidad glutamatérgica y la pérdida neuronal [Yu, Mol Neurodegener, 2023].

**La memantina está indicada para el tratamiento de la EA en estadio de moderado a grave, tanto en monoterapia como en combinación con un IACE.** Una revisión sistemática que incluyó 3700 pacientes con demencia moderada-grave demostró beneficios significativos de la memantina respecto a placebo tanto en la cognición (mejora media de 3,1 puntos en la escala SIB, del inglés, *Severe Impairment Battery*, un instrumento diseñado específicamente para evaluar la cognición en fases graves de la EA), como en la impresión global de cambio a través de la perspectiva del clínico y del cuidador (cuantificada mediante la escala CIBIC-Plus, del inglés, *Clinician Interview Based Impression of Change- Plus*), en escalas de funcionalidad diaria y en los síntomas neuropsiquiátricos [McShane, Cochrane Syst Rev, 2019]. Otros metaanálisis han mostrado también resultados similares [Kishi, J Alzheimers Dis, 2017; Winblad, Dement Geriatr Cogn Disord, 2007]. Sin embargo, la memantina no ha mostrado eficacia en los estadios leves de la EA [Schneider, Arch Neurol, 2011].

La memantina está disponible en comprimidos, comprimidos recubiertos, comprimidos bucodispersables y solución oral. Se administra por vía oral, con un esquema de titulación progresiva desde 5 mg diarios, aumentando 5 mg cada semana hasta alcanzar la dosis objetivo de 20 mg diarios. En pacientes con insuficiencia renal moderada la dosis debe limitarse a 10 mg/día [Matsunaga, Expert Opin Drug Saf, 2018].

La memantina suele ser bien tolerada, con una baja tasa de abandono debida a efectos adversos [Kishi, J Alzheimers Dis, 2017]. Los efectos secundarios más frecuentes incluyen mareo, cefalea, somnolencia y confusión, generalmente leves y transitorios. Presenta un menor riesgo de efectos adversos gastrointestinales en comparación con los IACE, y no es bradicardizante. Debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de epilepsia e insuficiencia renal [Matsunaga, Expert Opin Drug Saf, 2018].

No debe combinarse con otros antagonistas NMDA, como la amantadina o el dextrometorfano, debido al riesgo de toxicidad aditiva [Matsunaga, Expert Opin Drug Saf, 2018].

**Tabla 1.** Características de los diferentes fármacos disponibles en la actualidad para el tratamiento de la EA. Elaboración propia.

Fármaco	Mecanismo de acción	Metabolismo y vía de eliminación	Interacciones	Dosis y ajuste en IR/IH
<b>DONEPEZILO</b>	<b>Inhibidor selectivo de AChE</b>	Metabolismo hepático (CYP2D6, CYP3A4) Eliminación hepática y renal	Sí (inhibidores de CYP3A4) <b>Ketoconazol, itraconazol, quinidina, eritromicina y fluoxetina:</b> aumento niveles plasmáticos de donepezilo <b>Rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol:</b> disminuyen niveles plasmáticos de donepezilo <b>Succinilcolina u otros bloqueantes neuromusculares:</b> potencial actividad sinérgica. Precaución con betabloqueantes.	Dosis mínima eficaz: 5 mg/24 h. Dosis de inicio y escalado: 5 mg/día; tras 4 semanas escalar a 10 mg/día si buena tolerancia. No precisa ajuste de dosis en IR/IH (precaución en hepatopatía grave).
<b>RIVASTIGMINA</b>	<b>Inhibidor dual de AChE y BuChE</b>	Hidrólisis en plasma (sin metabolismo hepático significativo). Eliminación renal.	No interacciones con CYP450 <b>Succinilcolina u otros bloqueantes neuromusculares:</b> potenciación efecto. Precaución con betabloqueantes.	Oral: - Dosis mínima eficaz: 6 mg/24 h. - Dosis de inicio y escalado: 1,5 mg/12 h, aumentar 1,5 mg/12 h cada 2 semanas si buena tolerancia hasta 6 mg/12 h (dosis máxima). Transdérmica: - Dosis mínima eficaz: 9,5 mg/24 h. - Dosis de inicio y escalado: 4,6 mg/24 h, tras 4 semanas aumentar a 9,5 mg/24 h. Si buena tolerancia, puede aumentarse hasta 13,3 mg/24 h (dosis máxima). No precisa ajuste de dosis en IR/IH (precaución en hepatopatía grave).
<b>GALANTAMINA</b>	<b>Inhibidor AChE y modulación nicotínica</b>	Metabolismo hepático (CYP2D6, CYP3A4) Eliminación renal	Sí (inhibidores de CYP3A4) Paroxetina, ketoconazol, eritromicina, ritonavir: aumento niveles plasmáticos.	Dosis mínima eficaz: 16 mg/24 h. Dosis de inicio y escalado: - Cápsulas: 8 mg/24 h, tras 4 semanas aumentar a 16 mg/24 h; tras 4 semanas, si se tolera, aumentar hasta 24 mg/día (dosis máxima). - Solución oral: dosis total diaria dividida en 2 tomas (cada 12 h): iniciar con 4 mg/12 h, tras 4 semanas 8 mg/12 h, tras 4 semanas 12 mg/12 h (dosis máxima). Contraindicado si FG <9 ml/min. Precaución en hepatopatía grave (Child-Pugh clase C).
<b>MEMANTINA</b>	<b>Antagonista no competitivo de los receptores NMDA</b>	Metabolismo hepático (mínimo, clínicamente no relevante) Eliminación renal	Evitar uso concomitante de amantadina, ketamina, dextrometorfano, fenitoína. Cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina: aumento niveles plasmáticos	Dosis mínima eficaz: 10 mg/día. Dosis de inicio y escalado: Iniciar con 5 mg/24 h, aumentar semanalmente 5 mg/24 h hasta 20 mg/24 h (dosis máxima). Ajuste en IR: - FG 30-49 ml/min: 10 mg/día inicialmente, aumento hasta 20 mg/día según tolerancia. - FG <30 ml/min: máximo 10 mg/día. Precaución en IH grave.

AChE: acetilcolinesterasa; BuChE: butirilcolinesterasa; FG: filtración glomerular; HTA: hipertensión arterial; IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; NMDA: N-metil-D-aspartato.

## Terapia combinada (IACE + memantina):

Dado que los IACE y la memantina actúan mediante mecanismos de acción complementarios, modulando respectivamente los sistemas colinérgico y glutamatérgico, resulta razonable plantear la hipótesis de que su uso combinado podría ofrecer beneficios terapéuticos adicionales en las fases moderadas y graves de la EA.

Diversos estudios han mostrado beneficios clínicamente significativos del tratamiento combinado de IACE y memantina en comparación con la monoterapia con IACE en pacientes con EA en fase moderada a grave. La combinación más ampliamente estudiada ha sido la de donepezilo con memantina. En un ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 404 pacientes tratados previamente con donepezilo, la adición de memantina se asoció con mejoras estadísticamente significativas en la función cognitiva, evaluada mediante la escala SIB, una menor tasa de deterioro funcional según la escala ADCS-ADL19 (del inglés, *Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory modified for severe dementia*), así como mejores puntuaciones en la impresión clínica global del cambio, medida mediante la escala CIBIC-Plus [Tariot, JAMA, 2004]. Otro estudio también demostró un menor empeoramiento de la funcionalidad de los pacientes (medida con la escala ADCS-ADL19) tratados con la combinación donepezilo y memantina respecto a los que solamente tomaban donepezilo [Feldman, Alzheimer Dis Assoc Disord, 2006]. Estos hallazgos han sido respaldados por metaanálisis posteriores, que han confirmado la superioridad de la terapia combinada de donepezilo con memantina respecto a estos fármacos en monoterapia y al placebo [Guo, Brain Behav, 2020; Chen, PLoS One, 2017; Atri, Alzheimers Res Ther, 2013]. No obstante, existe algún estudio que ha reportado resultados discrepantes, en el que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la combinación de donepezilo y memantina frente a la monoterapia con donepezilo en las medidas de cognición y funcionalidad [Howard, N Engl J Med, 2012].

A pesar de estos resultados inconsistentes, el conjunto de la evidencia disponible, incluyendo múltiples ensayos clínicos y metaanálisis, respalda predominantemente el **beneficio superior de la combinación de donepezilo con memantina respecto a la monoterapia con donepezilo en pacientes con EA en fase moderada a grave**. Además, esta combinación ha mostrado un perfil de seguridad y tolerabilidad favorable, sin un aumento significativo en la incidencia de eventos adversos ni en las tasas de abandono del tratamiento por efectos secundarios en comparación con la monoterapia con donepezilo [Atri, Alzheimers Res Ther, 2013; Tariot, JAMA, 2004]. Respecto a los efectos adversos, estudios recientes muestran que son más frecuentes en mujeres que en varones y los más reportados fueron mareo, somnolencia, agitación y agresividad [Yang, Front Pharmacol, 2024]. En consecuencia, múltiples guías clínicas internacionales recomiendan su uso como una estrategia terapéutica válida en las etapas moderadas y graves de la EA [NICE Guideline, 2018; Schmidt, Eur J Neurol, 2015].

Por otra parte, esta combinación también ha mostrado beneficios adicionales en el manejo de los síntomas neuropsiquiátricos. Varios estudios han documentado mejorías

significativas en el NPI (del inglés, *Neuropsychiatric Inventory*), en comparación con la monoterapia [Tariot, 2004; Guo, Brain Behav, 2020]. En este aspecto se profundizará en el capítulo 3, centrado en el abordaje de los síntomas psicológicos y conductuales.

Asimismo, la combinación de donepezilo y memantina, al demostrar una mayor eficacia en la ralentización del deterioro cognitivo y funcional en los pacientes con EA en fases moderadas y graves, se ha asociado con una menor progresión de la dependencia de estos pacientes a lo largo del tiempo y con una disminución del riesgo de institucionalización en residencia en comparación con la monoterapia con donepezilo. Estos beneficios conllevan un impacto positivo tanto desde el punto de vista económico como en términos de calidad de vida para el paciente y sus cuidadores [Wilkinson, Int J Geriatr Psychiatry, 2012; López, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009].

Además de todo lo previamente descrito, el uso combinado de ambos fármacos podría contribuir a una disminución en la frecuencia de los ingresos hospitalarios y de las visitas a servicios de urgencias, lo cual se podría traducir en una reducción de los costes sanitarios asociados al manejo de estos pacientes [Yaghmaei, PLoS One, 2023]. Otro estudio ha sugerido incluso un posible efecto positivo de la combinación de donepezilo y memantina sobre la probabilidad de supervivencia a cinco años respecto a placebo y a la monoterapia con donepezilo o memantina [Yaghmaei, Commun Med (Lond), 2024].

En conjunto, estos hallazgos respaldan la consideración de la terapia combinada en pacientes con EA que, estando en tratamiento con donepezilo, progresan hacia fases moderadas de la enfermedad, siempre que no existan contraindicaciones clínicas que lo desaconsejen.

En relación con los eventos adversos asociados a la combinación de donepezilo y memantina, estudios recientes sugieren que podría existir una mayor incidencia en mujeres en comparación con varones, así como en pacientes mayores de 65 años. Los efectos secundarios más frecuentemente notificados fueron mareo, somnolencia, agitación y conductas agresivas [Yang, Front Pharmacol, 2024].

En contraste, la combinación de memantina con los otros IACE (rivastigmina o galantamina) ha sido mucho menos estudiada. No obstante, los estudios que han evaluado estas combinaciones han reportado, en su mayoría, beneficios en dominios como la cognición y la funcionalidad en comparación con la monoterapia con un IACE o con memantina [Koola, Psychiatry Res, 2020; Shao ZQ, Int J Clin Exp Med, 2015].

Por tanto, la combinación de donepezilo con memantina continúa siendo la opción con mayor evidencia para su aplicación clínica, dado el volumen superior de estudios disponibles que avalan su eficacia. Asimismo, una revisión sistemática de la literatura mostró que la combinación de donepezilo con memantina podría presentar una mayor efectividad en la mejora de la función cognitiva en comparación con la asociación de memantina con los otros IACE [Kishi, J Alzheimers Dis, 2017].

## Nuevas terapias

Los fármacos actualmente autorizados para el tratamiento de la EA en estadios moderados a graves han sido utilizados en la práctica clínica durante más de dos décadas. Desde la introducción de los IACE disponibles en la actualidad (donepezilo en 1996, rivastigmina en 2000 y galantamina en 2001) junto con la memantina en 2003, no se ha producido la autorización de nuevos medicamentos específicos dirigidos a esta fase de la enfermedad.

En los últimos años se ha producido una notable actividad investigadora en la EA que ha conducido al desarrollo de fármacos dirigidos contra los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad. En este contexto, la *Food and Drug Administration (FDA)* ha autorizado recientemente la comercialización en Estados Unidos de dos anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proteína  $\beta$ -amiloide. Se trata del lecanemab, que también ha recibido la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), y del donanemab. No obstante, la indicación de estas terapias se restringe a estadios tempranos de la EA, ya que no han sido evaluados en fases moderadas o graves, donde se presume una eficacia clínica reducida que no compensaría el perfil de riesgo del fármaco. Los ensayos clínicos que sustentaron su aprobación incluyeron únicamente individuos afectos de deterioro cognitivo leve o demencia leve por EA [Sims, JAMA, 2023; Van Dick, N Eng J Med, 2023]. Debido a ello, las recomendaciones de uso apropiado de estos fármacos elaboradas en los países en los que ya se están administrando no contemplan su indicación en fases moderadas de la EA, siendo excluidos los sujetos con puntuaciones de MMSE inferiores a 22 para lecanemab [Cummings, J Prev Alzheimers Dis, 2023] y de 20 para donanemab [Rabinovici, J Prev Alzheimers Dis, 2023].

En relación con los agentes terapéuticos actualmente en fase de investigación, los datos disponibles evidencian un claro predominio de ensayos clínicos orientados a estadios leves de la enfermedad, con una notable infrarrepresentación de las fases moderadas y graves.

Una revisión sistemática publicada en febrero de 2024 identificó un total de 164 ensayos clínicos en curso que investigaban 127 fármacos en desarrollo para la EA. De ellos, cuatro estudios correspondían a intervenciones farmacológicas en el contexto de la prevención primaria en individuos cognitivamente sanos a riesgo de desarrollar EA sintomática.

En cuanto al estadio clínico de los participantes del resto de los estudios, el 56% de los ensayos incluía sujetos en fases iniciales de deterioro cognitivo. Específicamente, un 26% (42 ensayos) se centraba en pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL), con o sin confirmación de patología compatible con EA, y un 30% (49 ensayos) evaluaba participantes con EA en fases iniciales (DCL o demencia leve por EA). Por otro lado, 75 ensayos (46%) estaban dirigidos a pacientes en estadios más avanzados de la EA, con demencia establecida en fases leve, moderada o grave [Cummings, Alzheimers Dement, 2024].

Asimismo, dicha revisión evidenció una distribución heterogénea en cuanto al mecanismo de acción de los fármacos en investigación, en función del estadio clínico en el que eran evaluados. Así, el 76% de los fármacos en desarrollo se correspondían con terapias modificadoras de la EA (definidas como aquellas que intentan enlentecer el curso evolutivo de la enfermedad actuando sobre los mecanismos fisiopatológicos de la misma), las cuales estaban siendo investigadas predominantemente en fases leves de la EA. Dentro de este grupo se incluirían tanto agentes biológicos modificadores de la enfermedad (anticuerpos monoclonales, vacunas o terapias génicas), como terapias modificadoras no biológicas, en su mayoría compuestas por moléculas pequeñas de administración oral.

En contraste, los ensayos dirigidos al desarrollo de terapias sintomáticas (aquellas dirigidas a mejorar los síntomas sin modificar el curso de la enfermedad), representaban un 12% del total en el caso de las orientadas a mejorar los síntomas cognitivos, y un 13% en las enfocadas al manejo de los síntomas neuropsiquiátricos. Este tipo de intervenciones tendían a ser evaluadas en fases más avanzadas de la EA [Cummings, Alzheimers Dement, 2024].

En conclusión, no se ha introducido recientemente ningún tratamiento nuevo para la EA en estadios moderados a graves. Los fármacos disponibles actualmente para estas fases (IACE y memantina) llevan aprobados más de 20 años y las nuevas terapias antiamiloides, que se espera que incorporen a la práctica clínica en los próximos años, están indicadas exclusivamente para las fases leves de la enfermedad. En cuanto a la investigación de nuevos fármacos en ensayos clínicos, se observa en términos generales una baja representación de las fases moderadas y graves de la EA, siendo particularmente notable en los ensayos con fármacos modificadores de la enfermedad.

### Terapias concomitantes con potencial efecto negativo en la cognición:

En pacientes con EA moderada a grave, especialmente en edades avanzadas, la presencia de comorbilidades aumenta el riesgo de polifarmacia, y con ello la probabilidad de efectos adversos. Por ello, se sugiere realizar una revisión periódica y sistemática de la medicación prescrita, con el objetivo de identificar y evitar fármacos con potencial impacto negativo sobre la cognición [NICE Guideline, 2018].

Se ha sugerido que una mayor carga anticolinérgica podría contribuir al empeoramiento cognitivo en pacientes con demencia, aunque la evidencia disponible es limitada y no permite establecer una relación causal sólida. Dentro de este grupo de fármacos, se incluyen tratamientos para la incontinencia urinaria (oxibutinina, tolterodina o solifenacina), pero existen alternativas sin efectos anticolinérgicos, como el mirabegrón (agonista  $\beta 3$ -adrenérgico) [Lyen, BMJ Med, 2024]. Asimismo, los antidepresivos tricíclicos, como amitriptilina, clomipramina o doxepina, también presentan una alta carga anticolinérgica [Taylor-Rowan M, Cochrane Database Syst Rev, 2022]. Por ello, se prefieren otras alternativas, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), evitando aquellos de mayor efecto anticolinérgico, como la paroxetina [Zhang,

Neurology, 2023]. Algunos antihistamínicos de primera generación (difenhidramina, hidroxizina o prometazina) pueden inducir sedación y aumentar el riesgo de caídas [Green, Drugs Aging, 2019].

Las benzodiazepinas y los hipnóticos tipo Z (como zolpidem y zopiclona) pueden asociarse a sedación excesiva y un mayor riesgo de caídas. Aunque con evidencia limitada, la trazodona podría considerarse para el tratamiento de los trastornos del sueño, por su perfil de tolerabilidad más favorable [McCleery, Cochrane Database Syst Rev, 2020].

El uso de analgésicos opiáceos potentes, como morfina y oxicodona, debería reservarse para casos de dolor grave refractario, dado su potencial para inducir sedación, confusión o depresión respiratoria. Se recomienda priorizar el uso de paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), siempre que no existan contraindicaciones.

Algunos antiepilepticos, como fenitoína, fenobarbital o topiramato, se han asociado con deterioro cognitivo y no son recomendados en pacientes con demencia. Se sugiere optar por alternativas con menor impacto cognitivo, aunque la evidencia disponible no permite hacer recomendaciones específicas sobre un fármaco concreto. Lamotrigina y levetiracetam se han propuesto como opciones eficaces con menos riesgo de efectos adversos respecto a los antiepilepticos clásicos [Musaeus, Curr Alzheimer Res, 2021].

## 2.1.2. TERAPIAS NO FARMACOLÓGICAS

Se entiende por terapias no farmacológicas (TNF) cualquier intervención no química, teóricamente sustentada, focalizada y replicable, realizada sobre el paciente o el cuidador y potencialmente capaz de obtener un beneficio relevante. Los procesos patológicos en la EA afectan a la cognición, funcionalidad y conducta, de tal manera que las necesidades continuas que acompañan a su evolución suponen una ventana de oportunidades para la intervención ambiental, social y terapéutica [Olazarán, Dement Geriatr Cogn Disord, 2010].

En las fases moderadas a graves de la EA, puede considerarse la incorporación de TNF con el objetivo de preservar la cognición y funcionalidad, mejorar la calidad de vida de los pacientes y los cuidadores y proporcionar apoyo psicosocial. Aunque la evidencia sobre su eficacia es limitada y heterogénea, su perfil de seguridad —carente de efectos secundarios relevantes— las convierte en una opción apropiada y recomendable. Se aconseja su implementación dentro de un enfoque multimodal, adaptándolas al estadio clínico del paciente.

A continuación, se presentarán de manera resumida las TNF más relevantes orientadas a mejorar los síntomas cognitivos en las fases moderadas a graves de la EA. En el capítulo 3 se abordarán en mayor profundidad las TNF empleadas en el manejo de los trastornos conductuales asociados a estas fases de la enfermedad.

La TNF más estudiada en el contexto de las demencias es la intervención cognitiva, que se clasifica en tres tipos en cuanto a nivel de especificidad y personalización de la intervención:

- **Estimulación cognitiva:** se trata de una intervención cognitiva de carácter general, no específica, que se aplica habitualmente en formato grupal [Paggetti A, Geroscience. 2025; Woods, Cochrane Database Syst Rev, 2023].
- **Entrenamiento cognitivo:** intervención cognitiva que implica la práctica guiada de un conjunto de tareas estructuradas, y generalmente estandarizadas, diseñadas para entrenar a los pacientes en un único o múltiples dominios cognitivos relativamente bien definidos, como la velocidad de procesamiento de la información, la atención, la memoria o la resolución de problemas [Bahar-Fuchs, Cochrane Database Syst Rev, 2019].
- **Rehabilitación cognitiva:** se trata de una intervención cognitiva estructurada y personalizada orientada a la consecución de objetivos específicos centrados en la mejora de la funcionalidad [Paggetti A, Geroscience. 2025].

Además de las intervenciones cognitivas, en las fases moderada y grave de la EA, existe cierta evidencia que respalda la implementación de programas de ejercicio físico orientados a optimizar la funcionalidad motora, favorecer la autonomía en las actividades de la vida diaria y prevenir la inmovilidad y complicaciones asociadas. Si bien el impacto del ejercicio sobre la cognición en estas fases no está demostrado de manera consistente, se reconocen beneficios en términos de funcionalidad motora y de actividades de la vida diaria. La evidencia disponible sugiere un mayor beneficio del ejercicio físico en las fases leves y moderadas de la EA, mientras que su eficacia en fases graves podría ser más limitada [Forbes, Cochrane Database Syst Rev, 2015; Haghghi, Dement Neuropsychol, 2023].

En cuanto a los síntomas conductuales, algunas TNF han demostrado también eficacia. Según una revisión sistemática, las intervenciones más efectivas fueron la musicoterapia y las técnicas de manejo conductual [Abraha, BMJ Open, 2017]. No obstante, el abordaje detallado del tratamiento de los síntomas conductuales se desarrollará en el próximo capítulo.

En definitiva, aunque la evidencia disponible es limitada, en la práctica clínica **se recomienda la aplicación de TNF como parte de un enfoque multimodal**, orientado a preservar la funcionalidad y la cognición y para mejorar la calidad de vida los pacientes con EA moderada y grave.

## 2.2. ALGORITMO TERAPÉUTICO UTILIZADO EN EL CONTEXTO ESPAÑOL

En términos generales, las guías clínicas y los protocolos terapéuticos actualmente vigentes en nuestro entorno recomiendan que el abordaje farmacológico de la EA debe incluir la instauración de un IACE a partir de las fases leves de la demencia. En las fases moderadas, se contempla la continuación del tratamiento con IACE o su inicio en aquellos casos en los que no se hubiera introducido previamente. La memantina se recomienda en estadios moderados a severos de la EA, y, con distintos niveles de consenso, la mayoría de las guías recomiendan la combinación de un IACE con memantina a partir de la progresión clínica a fases moderadas de la enfermedad.

Además del tratamiento farmacológico, la mayoría de las guías y protocolos también resaltan la importancia de las intervenciones no farmacológicas, como las terapias de estimulación cognitiva y el apoyo psicológico y educación a los cuidadores, para optimizar la calidad de vida del paciente y su entorno.

A continuación, se revisan las recomendaciones terapéuticas recogidas en las diferentes guías clínicas nacionales y en protocolos y guías clínicas autonómicos-regionales más relevantes.

### GUÍAS CLÍNICAS NACIONALES:

#### “Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a las Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias”

Publicada por el Ministerio de Sanidad, esta guía ofrece directrices sobre el manejo integral de la EA, incluyendo aspectos farmacológicos y no farmacológicos. A pesar de llevar publicada más de 10 años y estar pendiente de su actualización, destacan las siguientes recomendaciones para el tratamiento:

- El uso de IACE para las fases leves a moderadas de la EA y de memantina como tratamiento específico de la EA de moderada a grave en monoterapia o en combinación con IACE (grado de recomendación A).
- Puede usarse IACE en fase grave, aunque con menor evidencia (grado de recomendación B).
- Se recomienda la adición de memantina en pacientes con EA de moderada a grave, tratados con donepezilo a dosis estables en terapia combinada (grado de recomendación B).
- La participación en programas de intervención cognitiva es recomendable en pacientes con EA leve o moderada para mantener su función cognitiva, su funcionalidad y su calidad de vida, si bien la magnitud del efecto atribuible a la propia intervención cognitiva no está bien establecida (grado de recomendación B).
- Los programas de intervención cognitiva, especialmente aquellos basados en terapias de orientación a la realidad y entrenamiento cognitivo, han de ajustarse a las capacidades cognitivas y a la tolerancia emocional que presente cada paciente para evitar consecuencias emocionales adversas.

## “Guía oficial de práctica clínica en demencias”

Publicada por la SEN en 2018, recomienda en cuanto al tratamiento farmacológico:

- Se recomienda tratamiento con uno de los tres IACE en fases leve a moderada de la EA, y ha de considerarse también su uso en fase grave. En caso de intolerancia o ineficacia al IACE iniciado, puede probarse a utilizar otro de ellos.
- Se recomienda tratamiento con memantina en pacientes con EA moderada y grave. Su uso combinado con un anticolinesterásico en estas fases es más beneficioso que la monoterapia con IACE.

En cuanto a las terapias no farmacológicas que puedan interesar a la fase moderada a grave de la EA, esta guía destaca que existe evidencia de la utilidad de la terapia de estimulación cognitiva en pacientes con demencia por EA en fase leve a moderada.

## “Guía de buena práctica en geriatría: Demencia de la enfermedad a la persona”

Publicada en 2023, de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG). En el apartado de tratamiento farmacológico de la EA establece que “el uso de los IACE está aprobado para la EA leve a moderadamente grave, aunque también han demostrado eficacia en fases graves de la enfermedad”. También refiere que “existe un pequeño beneficio clínico de la memantina en las personas con EA de moderada a grave” y que “el uso combinado de memantina con un anticolinesterásico en EA moderada-grave, es más beneficioso que la monoterapia con IACE”.

## “Guía de manejo de las demencias en Atención Primaria”

Elaborada por la Sociedad Española de médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), 2023, también respalda el uso de IACE para pacientes con EA en fases leve a moderadamente grave, y recomienda la memantina para las formas moderadas o graves. La guía también señala respecto a la memantina que “el tratamiento combinado con un IACE, sobre todo con donepezilo, es útil mejorando significativamente el estado global de algunos pacientes”.

## GUÍAS CLÍNICAS Y PROTOCOLOS AUTONÓMICOS:

Diversas comunidades autónomas han elaborado guías clínicas específicas para el manejo de las demencias adaptadas, a sus respectivos contextos asistenciales. Por ejemplo, el *Protocol de diagnòstic i tractament de la malaltia d’Alzheimer* de la Sociedad Catalana de Neurología (2015), las Recomendaciones para el uso racional del medicamento en el tratamiento farmacológico de las demencias del Servicio Andaluz de Salud de la Junta de Andalucía (2022) o la Guía de manejo práctico de la enfermedad de Alzheimer de la Sociedad Valenciana de Neurología (2017). En todos ellas se recomienda el uso de los IACE a partir del estadio leve de la EA y la memantina desde el estadio moderado.

Estas guías coinciden en recomendar la combinación de un IACE con memantina a partir de la fase moderada de la EA, si bien el grado de respaldo a esta estrategia terapéutica varía entre

las distintas guías. Asimismo, existen ligeras discrepancias en relación con la duración óptima del tratamiento combinado, particularmente respecto a su continuidad en fases graves del curso clínico. Por ejemplo, la guía de la Comunidad Valenciana sugiere “la adición de memantina en pacientes con EA de moderada a grave, tratados con IACE a dosis estables en terapia combinada”. Por su parte, las recomendaciones de la Junta de Andalucía señalan que “el tratamiento combinado (biterapia) con IACE y memantina ha demostrado cierto beneficio frente a la monoterapia con IACE en las fases moderada y moderadamente grave de la EA (estadios GDS 5 y 6). Sin embargo, esta estrategia no se aconseja ni en la fase leve de demencia leve (GDS 4) ni en la fase grave (GDS 7)”.

Las guías elaboradas por la Sociedad Catalana de Neurología reconocen la existencia de cierta controversia respecto a la solidez de la evidencia sobre la eficacia del tratamiento combinado con IACE y memantina. No obstante, recomiendan añadir memantina en pacientes con EA de moderada a grave que se encuentren en tratamiento con IACE a dosis estables. Asimismo, estas guías también subrayan el potencial beneficio de la estimulación cognitiva para estadios leves a moderados de la enfermedad.

## 2.3. CRITERIOS DE RETIRADA

En la actualidad, la evidencia científica existente no permite establecer recomendaciones firmes ni criterios uniformes sobre el momento adecuado para la discontinuación del tratamiento con IACE y/o memantina en la EA. Debido a ello, **las decisiones al respecto deben individualizarse en función del contexto clínico, la evolución del paciente y los objetivos terapéuticos.**

Por un lado, existen diversos estudios que muestran que los IACE pueden mantener su eficacia en fases severas de la EA, incluyendo a pacientes con puntuaciones de MMSE inferiores a 12 [Farlow, CNS Neurosci Ther, 2013; Black, Neurology, 2007]. Además, hay alguna evidencia que sugiere que la interrupción de los IACE en fases graves de la enfermedad podría asociarse con un deterioro del estado cognitivo y funcional del paciente, el cual podría persistir hasta 12 meses tras la suspensión del tratamiento. Igualmente, también se han descrito exacerbaciones de los síntomas neuropsiquiátricos a corto y medio plazo al retirar los IACE. En contraste, actualmente no existen ensayos que hayan investigado específicamente las consecuencias de la suspensión de la memantina en las fases más severas de la EA [Parsons, Cochrane Database Syst Rev, 2021].

Debido a ello, la mayoría de los documentos científicos, incluidas las guías de práctica clínica, recomiendan que la decisión de suspender el tratamiento farmacológico no se base únicamente en unas puntuaciones de corte de escalas cognitivas (como el MMSE) o funcionales (como las escalas GDS o FAST, del inglés *Functional Assessment Staging*), sino que su retirada debe valorarse de forma individualizada según la situación clínica de cada paciente. Así, la retirada del tratamiento farmacológico debe contemplarse en aquellos casos en los que, por el grado de deterioro funcional y el pronóstico clínico, se considere que el tratamiento ya no proporciona beneficios significativos para el paciente (como, por ejemplo, cuando exista una pérdida

grave de las capacidades cognitivas y funcionales) [Manzano, SEN, 2018]. Debido al riesgo potencial de empeoramiento cognitivo, funcional y conductual tras la retirada de los IACE, se aconseja que cuando se decida llevar a cabo, ésta se realice con precaución, de forma gradual y con una monitorización clínica estrecha. En caso de observarse un empeoramiento tras su supresión, debe considerarse la reintroducción del tratamiento [Reeve, USYD, 2018].

A pesar de la limitada evidencia disponible, algunos organismos científicos nacionales, como el Grupo de Uso Racional del Medicamento en el Tratamiento Farmacológico de las Demencias del Servicio Andaluz de Salud o el *Consell Assessor del Tractament per la Malaltia d'Alzheimer* (CATMA) en Cataluña, han establecido unos criterios para la retirada de los tratamientos en base a la gravedad del cuadro clínico. En concreto, el Servicio Andaluz de Salud recomienda considerar la suspensión de los IACE al alcanzar la fase grave de la EA (GDS 7) o presenten un MMSE inferior a 10, y la retirada de memantina en casos de GDS-FAST 7c. Asimismo, se sugiere suspender ambos fármacos en presencia de determinadas condiciones clínicas, como un índice de Barthel igual a 0, infecciones graves y repetidas, disfagia con desnutrición y/o deshidratación o úlceras por presión refractarias. También se contemplan como criterios válidos para la interrupción del tratamiento la decisión de paciente o cuidador, la aparición de efectos adversos o intolerancia, la negativa o incapacidad para tomar la medicación, la mala adherencia terapéutica, la agitación severa o inquietud psicomotora y existencia de enfermedad terminal [Servicio Andaluz de Salud, JA, 2022].

Los criterios propuestos por el CATMA para la retirada del tratamiento incluyen pacientes en estadio GDS  $\geq 7b$  y/o con un índice de Karnofsky  $\leq 30$  que además presenten al menos tres de los siguientes cuatro criterios de fragilidad en los últimos meses: niveles de albúmina  $\leq 25$  g/L, múltiples comorbilidades, episodios recurrentes de fiebre o úlceras por presión de grado III-IV [Altimir, Gen Cat, 2016].

No obstante, los dos anteriores documentos enfatizan la necesidad de una evaluación individualizada del paciente y de un seguimiento clínico estrecho. En caso de observarse un empeoramiento clínico tras la retirada de los fármacos, se recomendaría considerar su reintroducción de nuevo.

## 2.4 RETOS

### 2.4.1 NECESIDADES DETECTADAS EN EL CONTEXTO ESPAÑOL

En el contexto español se han identificado una serie de necesidades no cubiertas en cuanto al tratamiento farmacológico de la EA moderada-grave.

#### Optimización del uso de terapias disponibles

En España, datos recientes indican que, a pesar de las evidencias disponibles sobre la combinación de IACE y memantina, en la práctica clínica habitual continúa siendo infrautilizada (13.8% de todos los pacientes con EA en tratamiento específico), predo-

minando la monoterapia [Olazarán, Alzheimers Res Ther, 2023]. Este hecho podría ser más relevante en pacientes de edad avanzada, ya que se ha observado que a medida que se incrementa la edad, la prevalencia de fármacos prescritos disminuye con relación al progreso de la enfermedad [Fernández, Revista de la OFIL, 2023].

### **Necesidad de nuevas terapias (brecha terapéutica)**

Actualmente no existen tratamientos modificadores de la EA que hayan demostrado eficacia para las fases moderadas y graves. La mayoría de los ensayos clínicos que se están llevando a cabo se concentran en estadios iniciales de la enfermedad, existiendo una infrarrepresentación de pacientes en fases moderadas y graves [Cummings, Alzheimers Dement, 2024]. Es prioritario fomentar estudios específicos para el desarrollo de nuevas terapias en estos estadios.

### **Estrategias para la reevaluación y deprescripción racional**

Contar con criterios objetivos y consensuados podría facilitar la identificación de la futilidad terapéutica en fases terminales de la demencia (GDS 7c). Un protocolo de deprescripción contribuiría a evitar tratamientos innecesarios y a centrar los cuidados en medidas paliativas adaptadas a la fase final de la enfermedad.

## **2.4.2 BARRERAS EN LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO**

En fases moderadas/graves de la EA, diversos factores relacionados con el uso y manejo de los tratamientos puede afectar a su eficacia real y percibida.

### **Falta de percepción de eficacia terapéutica**

La falta de comprensión sobre los objetivos reales del tratamiento sintomático (centrados en la estabilización o enlentecimiento del deterioro cognitivo y funcional, más que en la mejoría clínica o la curación) puede generar expectativas no realistas por parte de pacientes y cuidadores. Una adecuada educación terapéutica puede contribuir a alinear expectativas, mejorar la adherencia y reducir las tasas de discontinuación asociadas a una percepción subjetiva de ineficacia.

### **Falta de adherencia y tolerabilidad**

Se estima que aproximadamente uno de cada seis pacientes con EA presenta falta de adherencia al tratamiento farmacológico. De forma destacable, la combinación de un IACE con memantina ha mostrado una mayor tasa de adherencia en comparación con la monoterapia con IACE [Gutiérrez-Abejón, Front Pharmacol, 2024]. Aunque los efectos adversos asociados a estos fármacos suelen ser leves y transitorios, pueden dar lugar a abandono terapéutico. La individualización posológica (incluyendo la titulación progresiva, el ajuste

horario y una adecuada educación al cuidador sobre el manejo de eventos adversos), puede optimizar la tolerabilidad y reducir el riesgo de suspensiones innecesarias.

### Polifarmacia

Los pacientes con EA moderada-grave suelen presentar comorbilidades y recibir múltiples tratamientos, lo que aumenta el riesgo de olvidos e interacciones farmacológicas. En este contexto, podría ser útil simplificar la pauta de tratamiento utilizando formulaciones de dosis única diaria, como la combinación fija de donepezilo y memantina en un solo comprimido. Además, la revisión periódica y la deprescripción de fármacos concomitantes innecesarios podría mejorar la adherencia y minimizar efectos adversos.

### Factores asociados al deterioro cognitivo y conductual grave

El uso de formulaciones líquidas, bucodispersables o triturables pueden facilitar la administración en pacientes con disfagia o rechazo a la medicación.

## 2.4.3 BARRERAS EN EL ACCESO AL TRATAMIENTO

Por último, el tratamiento en fases moderadas y graves de la EA plantea una serie de desafíos que afectan tanto al acceso como a la calidad de la atención sanitaria.

### Disparidad en el acceso a la atención especializada (AE)

En España, la disponibilidad de unidades de demencia varía significativamente entre regiones. Mientras que los hospitales de tercer nivel suelen contar con equipos multidisciplinares y acceso a biomarcadores y a ensayos clínicos, existen zonas rurales donde los pacientes son atendidos en el ámbito de la Atención Primaria (AP), lo que limita su acceso a los tratamientos farmacológicos y a los programas de estimulación cognitiva. La telemedicina podría mejorar la accesibilidad a la AE en estas áreas [McCleery, Cochrane Database Syst Rev, 2021].

### Requisitos administrativos

En varias comunidades autónomas, la prescripción de IACE y memantina requiere que el diagnóstico sea realizado por un especialista (neuroólogo, geriatra o psiquiatra) y un visado de inspección que autorice su dispensación. Aunque estas medidas buscan garantizar un uso adecuado de la medicación, también pueden constituir una barrera burocrática que retrase o dificulte el inicio y la continuidad del tratamiento.

### Aspectos económicos y desigualdad en el acceso a recursos

A pesar de que los tratamientos sintomáticos para la EA están financiados por el Sistema Nacional de Salud (SNS), el gasto global del cuidado de un paciente con EA grave

es elevado. Se estima que el coste medio anual en España estaría en torno a los 42000 euros [Gómez, Pharmacoecon Open, 2024], incluyendo gastos sanitarios y sociales, siendo superior en fases graves. La disponibilidad de plazas en centros de día públicos o concertados a menudo no cubre la demanda, lo que lleva a muchos pacientes a recurrir a centros privados, incrementando la carga económica para las familias.

### Falta de educación sanitaria y diagnóstico tardío

A pesar de los avances en el diagnóstico de la EA, algunos pacientes llegan a fases moderadas sin un diagnóstico establecido, lo que retrasa el acceso a tratamientos y recursos. La percepción errónea de que los síntomas iniciales son parte del envejecimiento normal sigue siendo una barrera para el diagnóstico temprano. Mejorar la educación sanitaria es clave para facilitar la identificación y optimizar la intervención terapéutica.

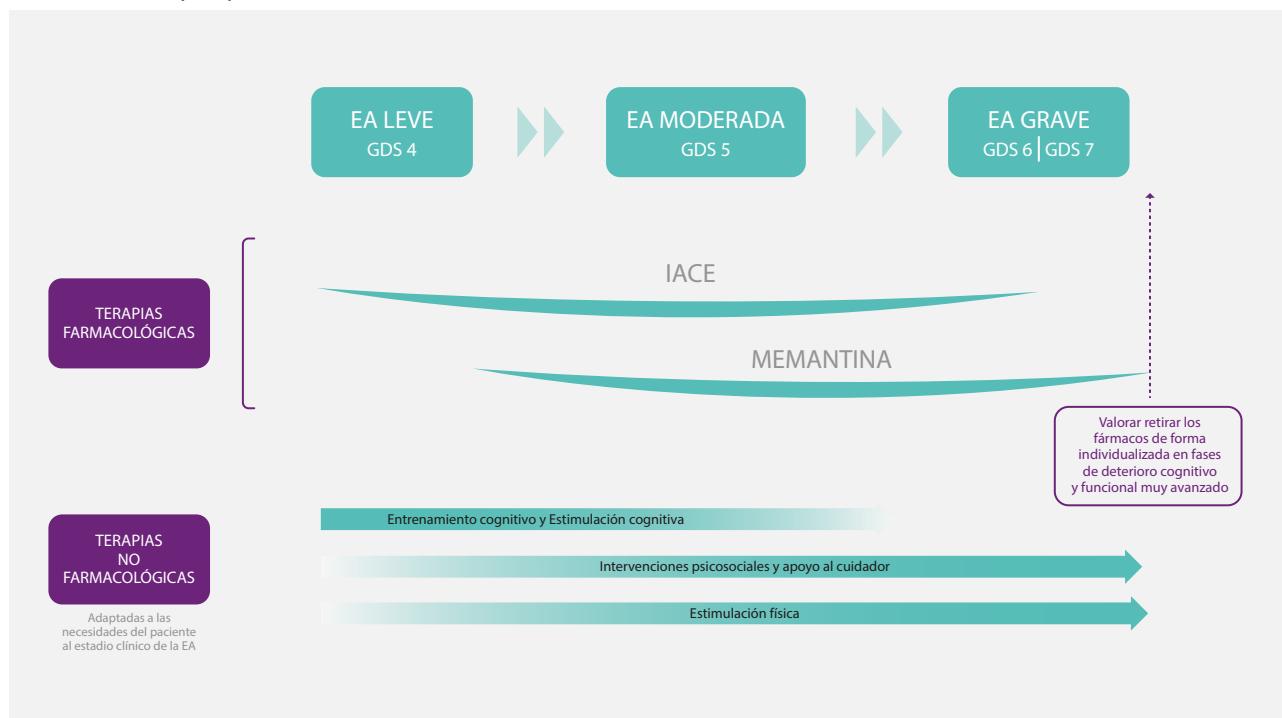
## 2.5 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El abordaje de la cognición en fases moderadas y graves de la EA, considerando tratamientos farmacológicos y terapias no farmacológicas, se puede resumir en los siguientes puntos:

- El tratamiento farmacológico de la EA se basa en el uso de fármacos con efecto sintomático dirigidos a potenciar la función cognitiva. **Los IACE**, indicados en EA de leve a moderadamente grave, y **la memantina**, con indicación en fases moderadas a graves, **han demostrado beneficio sobre la cognición y la funcionalidad**, tanto en monoterapia como en combinación, con un perfil de tolerabilidad globalmente favorable.
- En pacientes que progresan a **fases moderadas**, se recomienda valorar la terapia **combinada con IACE y memantina**, siempre que no existan contraindicaciones.
- En situaciones de deterioro funcional grave o fragilidad, puede considerarse la retirada de estos tratamientos. Esta decisión debe basarse en una valoración individualizada del paciente, no únicamente en escalas como GDS o FAST. Debe ir acompañada de una monitorización clínica estrecha, con posibilidad de reintroducción si se objetiva empeoramiento.
- **Las intervenciones no farmacológicas pueden incorporarse dentro de un enfoque multitemodal**, dado su buen perfil de seguridad, aunque la evidencia que respalda su eficacia en fases moderadas o graves es limitada y heterogénea. Deben adaptarse al estadio evolutivo del paciente, orientadas a preservar la funcionalidad y evitar complicaciones.

Concluyendo que el abordaje de la EA en estadios moderados a graves continúa enfrentando importantes desafíos. Entre ellos destaca la brecha terapéutica derivada de una menor investigación en estas fases en comparación con los estadios prodrómicos y leves, la existencia de desigualdades territoriales en el acceso a recursos especializados y las limitaciones económicas que pueden dificultar el acceso a tratamientos. El abordaje de estos aspectos puede contribuir a optimizar la atención a los pacientes con EA en fases moderadas y graves.

**Figura 4.** Algoritmo adaptado a las necesidades específicas y a la práctica clínica real. Elaboración propia.



EA: enfermedad de Alzheimer; GDS: Global Deterioration Scale; IACE: inhibidores de la acetilcolinesterasa.

## BIBLIOGRAFIA

- Abellán Vidal MT, Agüera Ortiz L, Aguilar Barberá M, Alcolea Rodríguez DA, Almenar Monfort C, Amer Ferrer G, et al. Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a las Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación; 2011.
- Abraha I, Rimland JM, Trotta FM, et al. Systematic review of systematic reviews of non-pharmacological interventions to treat behavioral disturbances in older patients with dementia. The SENATOR-OnTop series. *BMJ Open*. 2017;7(3):e012759.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Fichas técnicas oficiales. 2024.
- Alaba Trueba J, Antón Jiménez M, Beltrán Bartés B, Bielza Galindo R, Cabezas Jaén D, Cabrero Montes E, et al. Guía de buena práctica en geriatría: Demencia de la enfermedad a la persona. Madrid: Sociedad Española de Geriatría y Gerontología; 2023.
- Altimir S, Amado E, Baena JM, Bonet S, Cardoner N, Fort I, et al. Pautes per l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia d'Alzheimer. Barcelona: Departament de Salut, Generalitat de Catalunya; 2016.
- Atri A, Molinuevo JL, Lemming O, et al. Memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil: new analyses of efficacy and safety for combination therapy. *Alzheimers Res Ther*. 2013;5(1):6.
- Bahar-Fuchs A, Martyr A, Goh AM, Sabates J, Clare L. Cognitive training for people with mild to moderate dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 25;3(3):CD013069.
- Bello López J, Piñol Ripoll G, Lleó Bisa A, Lladó Plarrumaní A. Protocol de Diagnòstic i tractament de la malaltia d'Alzheimer. Barcelona: Societat Catalana de Neurología (SCN); 2015.
- Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD005593.
- Birks J, Evans JG. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(4):CD001191.

- Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6(6):CD001190.
- Black SE, Doody R, Li H, McRae T, Jambor KM, Xu Y, Sun Y, Perdomo CA, Richardson S. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. *Neurology.* 2007;69(5):459-69.
- Bubley A, Erofeev A, Gorelkin P, Beloglazkina E, Majouga A, Krasnovskaya O. Tacrine-Based Hybrids: Past, Present, and Future. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 15;24(2):1717.
- Cummings J, Zhou Y, Zhong K, Fonseca J, Cheng F. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2024. *Alzheimers Dement.* 2024;10(2):e12465.
- Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, Atri A, Aisen P, Greenberg S, Hendrix S, Selkoe D, Weiner M, Petersen RC, Salloway S. Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. *J Prev Alzheimers Dis.* 2023;10(3):362-377.
- Cummings JL, Isaacson RS, Schmitt FA, et al. A practical algorithm for managing Alzheimer's disease: what, when, and why? *Ann Clin Transl Neurol.* 2015;2(3):307-23.
- Chen R, Chan PT, Chu H, et al. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(8):e0183586.
- Farlow MR, Grossberg GT, Sadowsky CH, Meng X, Somogyi M. A 24-week, randomized, controlled trial of rivastigmine patch 13.3 mg/24 h versus 4.6 mg/24 h in severe Alzheimer's dementia. *CNS Neurosci Ther.* 2013;19(10):745-52.
- Feldman HH, Schmitt FA, Olin JT; Memantine MEM-MD-02 Study Group. Activities of daily living in moderate-to-severe Alzheimer disease: an analysis of the treatment effects of memantine in patients receiving stable donepezil treatment. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2006;20(4):263-8.
- Fernández Rubio, B, Saborido Cansino, C. Prevalencia de la prescripción de fármacos en la enfermedad de Alzheimer y uso de la terapia combinada. *Revista de la OFIL.* 2023;33(1):79-82.
- Forbes D, Forbes SC, et al. Exercise programs for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(4):CD006489.
- Gómez Maldonado L, de Mora-Figueroa R, López-Angarita A, et al. Cost of Patients with Alzheimer's Disease in Spain According to Disease Severity. *Pharmacocon Open.* 2024;8(1):103-114.
- Green AR, Reifler LM, Bayliss EA, Weffald LA, Boyd CM. Drugs Contributing to Anticholinergic Burden and Risk of Fall or Fall-Related Injury among Older Adults with Mild Cognitive Impairment, Dementia and Multiple Chronic Conditions: A Retrospective Cohort Study. *Drugs Aging.* 2019 Mar;36(3):289-297.
- Grupo de Neurología Cognitiva de la Sociedad Valenciana de Neurología (COGVAL). Guía de manejo práctico de la enfermedad de Alzheimer. Valencia: Sociedad Valenciana de Neurología (SVN); 2017.
- Guo J, Wang Z, Liu R, et al. Memantine, Donepezil, or Combination Therapy-What is the best therapy for Alzheimer's Disease? A Network Meta-Analysis. *Brain Behav.* 2020;10(11):e01831.
- Gutiérrez-Abejón E, Pedrosa-Naudín MA, et al. Non-adherence to antidementia medications and associated factors: a study of Spanish population-based registry data. *Front Pharmacol.* 2024;15:1425442.
- Haghghi AH, Barzoei M, Kakhak SAH, Budini F, Shahrabadi H. Effect of multimodal exercise training on physical fitness indices, cognitive status, and depressive symptoms in Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol.* 2023 May 29;17:e20220008.
- Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, et al. Revisiting the cholinergic hypothesis in Alzheimer's disease: Emerging evidence from translational and clinical research. *Brain.* 2018;141(7):1917-1933.
- Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2012;366(10):893-903.
- Kishi T, Matsunaga S, Oya K, et al. Memantine for Alzheimer's disease: An updated systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2017;60(2):401-425.
- Koola MM. Galantamine-Memantine combination in the treatment of Alzheimer's disease and beyond. *Psychiatry Res.* 2020;293:113409.
- Lane RM, Potkin SG, Enz A. Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in demen-

- tia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2006;9(1):101-124.
- Lim AWY, Schneider L, Loy C. Galantamine for dementia due to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;11(11):CD001747.
  - Lopez OL, Becker JT, Wahed AS, et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(6):600-7.
  - Lyen B, Coupland C, Bell BG, Ashcroft DM, Orrell MW, Bishara D, Dening T, Avery AJ. Risk of dementia associated with anticholinergic drugs for overactive bladder in adults aged  $\geq 55$  years: nested case-control study. *BMJ Med.* 2024 Nov 12;3(1):e000799.
  - Manzano MS, Fortea J, Villarejo A, Sánchez del Valle R. Guía oficial de práctica clínica en demencia. Ed Luzán, Sociedad Española de Neurología. Madrid. 2018.
  - Martínez Altarriba MC, Baz Rodríguez PG. Guía de manejo de las demencias en Atención Primaria. Madrid: Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN); 2023.
  - Matsunaga S, Kishi T, Nomura I, et al. The efficacy and safety of memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(10):1053-1061.
  - McCleery J, Laverty J, Quinn TJ. Diagnostic test accuracy of telehealth assessment for dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;7(7):CD013786.
  - McCleery J, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11(11):CD009178.
  - McShane R, Westby MJ, Roberts E, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;(3):CD003154.
  - Musaeus CS, Nilsson C, Cooper C, et al. Pharmacological Medical Treatment of Epilepsy in Patients with Dementia: A Systematic Review. *Curr Alzheimer Res.* 2021;18(9):689-694.
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. London: NICE; 2018.
  - Olazarán J, Carnero-Pardo C, Fortea J, et al. Prevalence of treated patients with Alzheimer's disease: current trends and COVID-19 impact. *Alzheimers Res Ther.* 2023;15(1):130.
  - Olazarán J, Reisberg B, Clare L, et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010; 30(2): 161-78.
  - Paggetti A, Druda Y, Sciancalepore F, et al. Italian Dementia Guideline Working Group. The efficacy of cognitive stimulation, cognitive training, and cognitive rehabilitation for people living with dementia: a systematic review and meta-analysis. *Geroscience.* 2025;47(1):409-444.
  - Parsons C, Lim WY, et al. Withdrawal or continuation of cholinesterase inhibitors or memantine or both, in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2(2):CD009081.
  - Rabivonici GD, Selkoe DJ, Schindler SE, Aisen P, Apostolova LG, Atri A, Greenberg SM, Hendrix SB, Petersen RC, Weiner M, Salloway S, Cummings J. Donanemab: Appropriate use recommendations. *J Prev Alzheimers Dis.* 2025;27:100150.
  - Reeve E, Farrell B, Thompson W, et al. Evidence-based Clinical Practice Guideline for Prescribing Cholinesterase Inhibitors and Memantine: Recommendations. Sydney: The University of Sydney; 2018.
  - Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JP, et al. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2011;68(8):991-8.
  - Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, et al. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2015;22(6):889-898.
  - Servicio Andaluz de Salud, Junta de Andalucía. Recomendaciones para el uso racional del medicamento en el tratamiento farmacológico de las demencias. Sevilla:Junta de Andalucía; 2022.
  - Shao ZQ. Comparison of the efficacy of four cholinesterase inhibitors in combination with memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(2):2944-8.
  - Sims JR, Zimmer JA, Evans CD. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;330(6):512-527.

- Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(3):317-324.
- Taylor-Rowan M, Kraia O, Koliopoulos C, et al. Anticholinergic burden for prediction of cognitive decline or neuropsychiatric symptoms in older adults with mild cognitive impairment or dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;8(8):CD015196.
- Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, Froelich L, Katayama S, Sabbagh M, Vellas B, Watson D, Dhadda S, Irizarry M, Kramer LD, Iwatsubo T. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Eng J Med*. 2023;388:9-21.
- Wilkinson D. A review of the effects of memantine on clinical progression in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27(8):769-76.
- Winblad B, Engedal K, Soininen H, et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology*. 2001;57(4):489-495.
- Winblad B, Jelic V. Long-term treatment of Alzheimer disease: efficacy and safety of acetylcholinesterase inhibitors. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2004;18 Suppl 1:S2-8.
- Winblad B, Kilander L, Eriksson S, et al. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*, 2006; 367(9516):1057-1065.
- Winblad B, Jones RW, Wirth Y, et al. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(1):20-7.
- Woods B, Rai HK, et al. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;4(4):CD005532.
- Yaghmaei E, Lu H, Ehwerhemuepha L, et al. Combined use of Donepezil and Memantine increases the probability of five-year survival of Alzheimer's disease patients. *Commun Med (Lond)*. 2024;4(1):99.
- Yaghmaei E, Pierce A, Lu H, et al. A causal inference study: The impact of the combined administration of Donepezil and Memantine on decreasing hospital and emergency department visits of Alzheimer's disease patients. *PLoS One*. 2023;18(9):e0291362.
- Yang Y, Wei S, Tian H, Cheng J, Zhong Y, Zhong X, Huang D, Jiang C, Ke X. Adverse event profile of memantine and donepezil combination therapy: a real-world pharmacovigilance analysis based on FDA adverse event reporting system (FAERS) data from 2004 to 2023. *Front Pharmacol*. 2024;15:1439115.
- Yu SP, Jiang MQ, Shim SS, et al. Extrasynaptic NMDA receptors in acute and chronic excitotoxicity: implications for preventive treatments of ischemic stroke and late-onset Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2023;18(1):43.
- Zhang J, Zheng X, Zhao Z. A systematic review and meta-analysis on the efficacy outcomes of selective serotonin reuptake inhibitors in depression in Alzheimer's disease. *BMC Neurol*. 2023 May 31;23(1):210.



## TEMA 3

# ABORDAJE DE SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS Y CONDUCTUALES

Autores: Dr. Félix Viñuela Fernández, Dr. Manuel  
Antón Jiménez y Dra. María José Gil Moreno

# 3

# Abordaje de síntomas psicológicos y conductuales

Autores: Dr. Félix Viñuela Fernández, Dr. Manuel Antón Jiménez y Dra. María José Gil Moreno

## 3.1 INTRODUCCION Y GENERALIDADES

El diagnóstico de enfermedad de Alzheimer (EA) tradicionalmente se ha considerado bajo un patrón clínico, incluyendo como criterio principal la alteración de la memoria y, al menos, otra área cognitiva con secuela de pérdida de funcionalidad con relación a la previa. Los criterios diagnósticos propuestos en el DSM-V (Manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, Quinta Edición) son más amplios pero no tienen en cuenta la comorbilidad concomitante, ni consideran el componente conductual presente en la enfermedad y tampoco establecen un consenso en la conceptualización de los síntomas psicológicos y conductuales secundarios a demencia (SPCD) [Asociación Americana de Psiquiatría, DSV V, 2013]. Estos síntomas aparecen en estadios iniciales e incluso preclínicos de la enfermedad, surgiendo el concepto de deterioro conductual leve y se mantienen hasta el final de la enfermedad [Ismail, Alzheimers Dement, 2016]. El *National Institute on Aging* (NIA) y la *Alzheimer's Association* (AA) incorporan las comorbilidades y las alteraciones conductuales a los criterios diagnósticos de demencia (en general) y demencia causada por EA (en particular), involucrando al menos 2 de los siguientes aspectos: a) capacidad alterada de adquirir o recordar nueva información; b) alteración o cambios en el razonamiento o capacidad de juicio; c) alteración visoespacial y capacidad perceptiva; d) alteración del lenguaje; e) cambio de los aspectos de personalidad o comportamiento [Mckann, NHI, 2011]. Los SPCD muestran una tendencia a incrementar, tanto en número como en severidad, a lo largo de la progresión de la EA, llegando a manifestarse en más del 90% de los pacientes en alguna etapa de su evolución, a medida que avanza el estadio del deterioro cognitivo no sólo aumentan los SPCD, sino que marcan el pronóstico de la enfermedad y la calidad de vida del paciente y la sobrecarga de los cuidadores [Pless, Front Neurosci, 2023].

## Clasificación de SPCD

Podemos subdividirlos en síntomas psicológicos y síntomas conductuales. Entre los síntomas psicológicos, algunos como depresión, apatía y ansiedad, pueden aparecer desde los estadios iniciales, siendo frecuentes en etapas tempranas mientras que otros como delirios y alucinaciones son más comunes en estadios más avanzados. En cuanto a los síntomas conductuales, como vagabundeo/conducta motora aberrante, agitación/agresividad, alteración del apetito o del comportamiento sexual, suelen aparecer en estadios más avanzados [Siafarikas, Int Psychogeriatr, 2018; Kazui, PLoS One, 2016].

Asimismo, también podemos distinguir entre SPSD negativos como depresión y apatía y positivos como euforia, alucinaciones, delirios, agitación, conducta sexual inapropiada, desinhibición y otros que posteriormente se enumeran.

Es importante no sólo analizar el inicio de estos síntomas, sino la frecuencia de aparición, la intensidad y la duración de los mismos (constituyen la base de los esquemas diagnósticos utilizados en las diversas escalas) [Cummings, J Geriatr Psychiatry Neurol, 2020]. También hemos de considerar siempre los rasgos de personalidad previa. En este sentido, están en auge estudios que intentan involucrar mecanismos genéticos, ligados o no a los ciclos circadianos, como el asociado a receptores OX2R en el hipocampo, concretamente involucrando a neuropeptídos de orexinas o hipocretinas [Davies, Sci Rep, 2015] o el referente a la relación entre neurodegeneración y los genes involucrados en la regulación de los ritmos circadianos, por ejemplo Bmal1, cuyas alteraciones se correlacionan con fenotipos neurológicos anómalos y un aumento del riesgo de EA de factores de transcripción que regulan los ritmos circadianos, como Bmal1 [Musiek, Science, 2016].

## 3.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los SPCD, denominados también como síndromes neuropsiquiátricos (SNP) son muy frecuentes en la EA, pudiendo surgir en cualquier estadio de la enfermedad e incluso antes de la aparición de la clínica cognitiva [Siafarikas, Int Psychogeriatr, 2018]. A medida que la enfermedad progresiva, se presentan cada vez más deficiencias en la realización de las actividades de la vida diaria (AVD) y se incrementan en número y severidad los SPCD. Por este motivo las fases moderadas/graves de la enfermedad, se asocian con una mayor carga para los cuidadores y un deterioro cognitivo más rápido. [Pless, Front Neurosci, 2023].

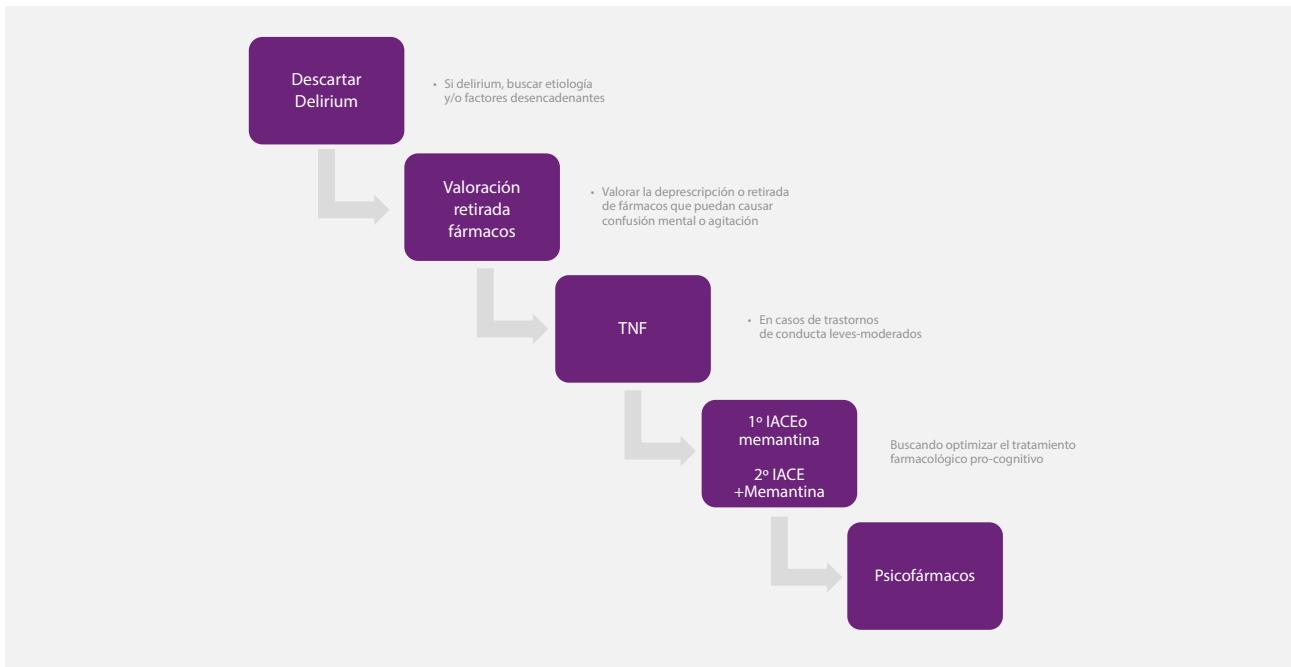
Como principios generales, **en primer lugar, hay que abordar hacer un diagnóstico diferencial con el delirium**. Cuando en el contexto de un paciente con deterioro cognitivo aparece de forma abrupta sintomatología neuropsiquiátrica, obliga a descartar un cuadro confusional agudo intercurrente, lo que nos permitiría buscar su etiología (p. ej. infección urinaria, hiponatremia, etc.), y hacer un tratamiento etiológico del proceso biológico, con el cual se podría revertir completamente la sintomatología neuropsiquiátrica.

**En segundo lugar**, previo al inicio de un tratamiento farmacológico para los SPCD en la EA en fase moderada-grave, hay que valorar **la retirada o deprescripción de fármacos que puedan** producir confusión mental o agitación, como fármacos anticolinérgicos (utilizados frecuentemente en patología urológica) o benzodiazepinas. Cabe recordar que las benzodiazepinas son los fármacos más utilizados para tratar la ansiedad, la agitación y el insomnio, pero que paradójicamente, debido a su rápido efecto de habituación, terminan siendo en gran parte responsables de mucha sintomatología neuropsiquiátrica en los pacientes con EA. Las benzodiazepinas producen un mayor grado de deterioro cognitivo, el cual a su vez es un factor causal de que se desencadene sintomatología neuropsiquiátrica. No obstante, en muchas ocasiones el proceso de retirada de benzodiazepinas es complejo cuando son utilizadas de forma crónica, ya que pueden desencadenar un síndrome de abstinencia.

Una vez que se ha descartado la presencia de un delirium y que se ha valorado la retirada o deprescripción de fármacos que puedan producir confusión o agitación, **los SPCD deberían abordarse inicialmente mediante una terapia no-farmacológica**. La alta tasa de eficacia de la rama de placebo de los ensayos clínicos con terapia conductual aporta evidencia científica [Cummings, Mol Neurodegener, 2021]. Solamente **cuando ésta no sea eficaz, o cuando su intensidad sea significativamente disruptiva** para el paciente o su entorno, es cuando **ha de abordarse farmacológicamente, estableciendo el equilibrio entre riesgo/beneficio** de la intervención.

Por último, considerar como otro principio general que, dado que los fármacos que han demostrado eficacia clínica en cognición y función en la fase moderada-grave de la EA también han demostrado eficacia en su sintomatología neuropsiquiátrica, la primera y mejor opción terapéutica farmacológica sería implementar y optimizar dicha terapia sintomática, ya sea mediante inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACEs), memantina o su uso combinado. Esta estrategia podría producir una mejoría sintomática más global, y evitar el uso de psicofármacos con potenciales mayores efectos adversos [Chen, Psychiatry Res, 2021; Lachaine, Can J Psychiatry, 2013; Tan, Am J Geriatr, 2020].

**Figura 5.** Algoritmo de tratamiento de los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia. Elaboración propia.



IACE: inhibidores de la acetilcolinesterasa; TNF: terapias no farmacológicas.

## Tratamiento según grupos farmacológicos

## A) Inhibidores de acetilcolinesterasa

Los IACE están indicados para pacientes con EA leve o moderadamente grave, que se corresponde a los estadios 4 a 6 en la escala GDS (del inglés, *Global Deterioration Scale*), aunque también han demostrado eficacia en fases graves de la enfermedad (GDS 7). En este contexto han demostrado mejoría en la cognición, en las AVD y en los síntomas psicológicos y conductuales en pacientes con EA [d'Angremont, JAMA Neurol, 2023; Ruthirakuh, Cochrane Database Syst Rev, 2018; Holmes, Neurology, 2004; Cummings, CNS Neurosci Ther, 2016].

## B) Memantina

La memantina ha demostrado eficacia tanto cognitiva y funcional como conductual en la EA moderada a grave (GDS 5 a 7) [Reisberg, N Engl J Med, 2033; Gauthier, Int J Geriatr Psychiatry, 2005; Ballard, J Am Med Dir Assoc, 2015].

### C) Terapia combinada IACE y memantina

La combinación de IACE y memantina ha demostrado un beneficio superior en comparación con la monoterapia en fases moderadas y graves de la EA. Los resultados de los ensayos clínicos, así como los estudios de revisión y de metaanálisis de la terapia combinada de IACE y memantina, han podido demostrar la mejoría sintomática en la cognición, el estado funcional y los SPCD de la EA [Guo, Brain Behav, 2020; Atri, Alzheimers Res Ther, 2015; Matsunaga, Expert Opin Drug, 2018; Chen, PLoS One, 2017; Tricco, J Am Geriatr Soc, 2018]. En 2022, se aprobó la combinación a dosis fija de donepezilo y memantina, indicado como tratamiento sintomático de la EA moderada y grave en pacientes ya tratados en régimen combinado de donepezilo y

memantina [AEMPS, ficha técnica dezpar, 2023].

#### **D) Benzodiazepinas**

Las benzodiazepinas son una opción terapéutica simple en el manejo de la ansiedad y de la agitación, aunque se recomienda evitar su uso en la medida de lo posible y que en todo caso sea solamente puntual. Además, se debe tener en cuenta la posibilidad de efecto paradójico en pacientes con deterioro cognitivo, con un potencial empeoramiento conductual, dado que producen mayor confusión mental [Gómez, ERGON, 2025].

#### **E) Antidepresivos**

Los antidepresivos son útiles en el manejo de ansiedad, no únicamente de la depresión en pacientes con demencia, así como en la gestión de otros síntomas como agitación, trastorno de control de impulsos o desinhibición.

Entre los diferentes grupos de antidepresivos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) serían los fármacos de primera elección en la depresión en pacientes con deterioro cognitivo. En segundo lugar, la venlafaxina, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina, sería una alternativa a los ISRS en casos de baja eficacia de estos. La trazodona y la mirtazapina, por su efecto sedante, son útiles especialmente en el insomnio. Por otra parte, el bupropión, inhibidor selectivo de la recaptación de dopamina y noradrenalina, podría ser útil en casos de síntomas de apatía asociados [Gómez, ERGON, 2025].

#### **F) Antipsicóticos**

En pacientes con SPCD no graves, se recomienda optimizar el tratamiento con IACE y memantina antes de iniciar el tratamiento con fármacos antipsicóticos [Chen, Psychiatry Res, 2021]. Dentro de los antipsicóticos, los antipsicóticos atípicos, por ejemplo, clozapina, quetiapina y aripiprazol, presentan un mejor perfil de seguridad, por lo que se consideran de elección, y el fármaco concreto recomendado dependerá del tipo de paciente y sus comorbilidades [Manzano, Dement Geriatr Cogn Disord, 2020]. Deben usarse con precaución y revisar su indicación de forma periódica, así como la aparición de efectos secundarios. En pacientes con demencia se ha descrito un discreto aumento de riesgo de ictus (similar en antipsicóticos típicos y atípicos) y de muerte (más elevado en el caso de haloperidol, y más bajo con quetiapina) en relación con estos fármacos [Gómez, ERGON, 2025].

Entre este tipo de antipsicóticos, un reciente metaanálisis mostró que el aripiprazol, la quetiapina y la risperidona se asocian con resultados significativos en diferentes medidas de eficacia asociadas al abordaje de los SPCD, mientras que la risperidona y la olanzapina son los que presentan mayor riesgo de efectos adversos cardiovasculares. Cabe mencionar que, de todos ellos, el único con indicación para la demencia en personas con EA es la risperidona [Manzano, Dement Geriatr Cogn Disord, 2020].

Por último, también se emplea el haloperidol en casos concretos. Es un antipsicótico típico, por lo que presenta una mayor tasa de efectos adversos que los anteriores, pero se emplea como fármaco de rescate cuando sucede una agitación disruptiva en el domicilio o en situaciones de urgencia [Gómez, ERGON, 2025].

## **G) Antiepilépticos**

Los antiepilépticos pueden ser útiles en casos de agresividad, labilidad emocional e irritabilidad en pacientes con demencia, por ejemplo, existen datos sobre la eficacia de ácido valproico y carbamazepina. Asimismo, se han postulado otros fármacos antiepilépticos como gabapentina, lamotrigina, topiramato u oxcarbazepina [Gómez, ERGON, 2025].

# **Tratamiento según sintomatología neuropsiquiátrica**

## **A) Psicosis**

En pacientes con SCPD, se considera una buena práctica clínica iniciar el tratamiento con IACE y memantina antes de comenzar a usar antipsicóticos [Manzano, Dement Geriatr Cogn Disord, 2020].

Una vez planteado el tratamiento con antipsicóticos, los clasificados como atípicos constituyen la primera elección en el tratamiento de la psicosis en la EA y otros trastornos neurodegenerativos. Su eficacia modesta tiene que valorarse frente a sus efectos adversos como el ictus, las caídas, el empeoramiento cognitivo y el aumento de mortalidad [Cummings, JAMA Neurol, 2024].

El agonista muscarínico xanomelina, asociado con un antagonista muscarínico periférico, está siendo valorado en ensayo clínico para el tratamiento de la psicosis asociada a la EA (NCT06937229) [Cummings, JAMA Neurol, 2024].

## **B) Agitación**

Para disminuir la agitación, se recomienda, en primer lugar, optimizar el tratamiento con terapias potenciadoras de la cognición, como IACEs y/o memantina [Cummings, CNS Neurosci Ther, 2016; Kishi, J Alzheimers Dis, 2017].

En segundo lugar, las terapias más utilizadas frente a la agitación son los antipsicóticos atípicos, especialmente los que tienen efecto sedante, como la quetiapina y la olanzapina. Recientemente la *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado el uso de brexpiprazol para la agitación en demencia por EA. Asimismo, las benzodiazepinas se han utilizado con frecuencia para el tratamiento de la agitación, pero su uso no es apropiado para personas mayores, dado su efecto en la cognición, equilibrio y riesgo de caídas. También el citalopram (ISRS) ha demostrado eficacia en el tratamiento de la agitación [Cummings, JAMA Neurol, 2024].

Por último, cabe mencionar que diversos fármacos están en desarrollo clínico para el tratamiento de la agitación, como agonistas adrenérgicos  $\alpha_2$ , dextrometorfano con inhibidor CYP2D6, endocannabinoides, antagonistas duales de los receptores de orexinas (DORA), agonistas de los receptores 5-HT6, ISRS, antiepilépticos y neurolépticos atípicos [Cummings, JAMA Neurol, 2024].

## **C) Depresión**

No hay fármacos aprobados por la FDA indicados para la depresión en EA. Sin embargo, la

práctica clínica en personas mayores considera el uso de ISRS y de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) por su buen perfil de eficacia y seguridad [Cummings, JAMA Neurol, 2024].

#### D) Apatía

No hay fármacos aprobados por la FDA indicados para la apatía en EA. No obstante, diversos ensayos clínicos han mostrado la eficacia del metilfenidato para el tratamiento de esta patología, pero su uso debe ser cuidadosamente valorado, ya que no está aprobado específicamente para esta indicación y puede tener efectos adversos relevantes [Cummings, JAMA Neurol, 2024]. Por otra parte, un metaanálisis demostró una eficacia modesta de la apatía en EA con los IACE [Ruthrakshan, Cochrane Database Syst Rev, 2018].

#### E) Desinhibición

Dos grupos farmacológicos abordan el tratamiento de la desinhibición: los ISRS y los antiepi-lépticos-estabilizadores de ánimo, aunque ninguno constituye un tratamiento específico de esta sintomatología [Rodríguez, SAN, 2025].

Cabe mencionar que recientemente se ha mostrado que la combinación de dextrometorfano con quinidina mejora los síntomas de la demencia y la agitación en EA, y se sugiere que tiene un efecto para suprimir también otras conductas de desinhibición [Chen, Am J Geriatr Psychiatry, 2017].

### 3.3 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Como se describió en el capítulo anterior, las terapias no farmacológicas (TNF) son todas aquellas intervenciones desarrolladas sin fármacos o agentes químicos y que pretende mejorar la calidad de vida de las personas que por diferentes patologías ven afectadas sus capacidades cognitivas [Olazarán, Dement Geriatr Cogn Disord, 2010].

En el marco del abordaje de los SPCD, estas terapias se basan en una **intervención terapéutica dentro del contexto de estimular**, que entiende al usuario como un sujeto psicosocial, de forma que la intervención estará adecuada a las necesidades de las personas que participan en ellas, y repercute positivamente tanto en la persona como en su entorno social y familiar. También conocidas como Intervenciones Psicosociales, su uso en demencias se extiende ante la ausencia de tratamientos farmacológicos eficaces [Olazarán, Dement Geriatr Cogn Disord, 2010].

Los dominios relevantes para medir su efecto son la calidad de vida, la cognición, las AVD, la conducta, la afectividad, el dominio físico y motor, el bienestar y calidad de vida del cuidador/a, la institucionalización y los costes. [Olazarán, Dement Geriatr Cogn Disord, 2010].

Los objetivos terapéuticos de las TNF son [Meyer, Dementia, 2020; Olazarán, Dement Geriatr Cogn Disord, 2010]:

- **Estimular, mantener o potenciar las capacidades** preservadas del usuario.
- **Evitar la desconexión** con su entorno y fortalecer las relaciones sociales.
- **Dar seguridad** e incrementar la **autonomía** de la persona en las AVD.
- Estimular la propia **identidad y autoestima**.
- **Minimizar el estrés** y evitar reacciones psicológicas anómalas.
- **Retrasar o enlentecer la evolución de la enfermedad**, mejorando el rendimiento cognitivo y funcional.
- **Mejorar la calidad de vida** del paciente y sus familiares y/o cuidadores.

## Clasificación de las principales TNF en SPCD

Los SPCD presentan gran variabilidad interindividual en cuanto a su incidencia y gravedad, debido a la influencia de factores psicológicos y sociales. La presencia de SPCD obliga a una atención más estrecha y compleja, aumenta el estrés de los cuidadores y consume una mayor cantidad de recursos sanitarios y sociales [Olazarán, Rev Neurol, 2012].

Los cambios en el estado afectivo y el comportamiento de una persona con demencia no se producen sin un motivo que los provoque; suelen venir precedidos de una o varias causas que lo desencadenan y su alteración es la forma mediante la cual la persona con EA expresa su situación. Es su forma de reaccionar ante determinados sucesos del entorno, pues ya no cuenta con las competencias necesarias para gestionarla correctamente [Olazarán, Rev Neurol, 2012]. Las TNF de diferentes formas [Olazarán, Rev Neurol, 2012; SCS, Gob Can, 2011]:

- **Según el área de la intervención propuesta:** área cognitiva, área funcional, área emocional y área integral.
- **Según el grupo diana de la intervención:** orientadas al paciente (para contribuir a mejorar los SPCD), orientadas al cuidador familiar y orientadas al cuidador profesional (para ayudar a su bienestar y dotarle de herramientas e información para el manejo del paciente) (Tabla 2).

**Tabla 2.** TNF clasificadas según el grupo destinatario. Fuente: adaptada de Olazarán, 2010.

Intervenciones para bienestar psicológico	Intervenciones para los cuidadores	Cuidador profesional
Entrenamiento cognitivo		
Intervención conductual		
Estimulación cognitiva		
Estimulación eléctrica transcutánea		
Ejercicio físico		
Musicoterapia	Educación y entrenamiento	Entrenamiento profesional en los cuidados generales
Reminiscencia	Apoyo al cuidador	Prevención sujeciones físicas o químicas
Entrenamiento en actividades vida diaria	Asesoramiento y gestión de casos	Unidades especiales
Masaje y tacto	Cuidados de respiro	
Terapia creativa	Intervención multicomponente	
Uso de la luz		
Estimulación multisensorial		
Apoyo y psicoterapia		
Validación		
Acupuntura		
Estimulación magnética transcraneal		
Relajación muscular		
Intervención multicomponente		

En la tabla 3 se recogen las principales TNF, con sus grados de recomendación. En la mayoría de los casos, la ausencia de un grado superior de recomendación se debe a que los estudios no tienen suficiente homogeneidad, tamaño muestral u otras cuestiones relacionadas con la calidad (aleatorización, evaluación ciega, etc.) [SCS, Gob Can, 2011]:

**Tabla 3.** Terapias no farmacológicas según grado de recomendación y sujeto diana. Fuente: adaptada de SCS, 2011.

Grado de recomendación	Paciente	Cuidador familiar	Cuidador profesional
A		Intervención multicomponente	
B	Estimulación cognitiva, entrenamiento AVD, musicoterapia, intervenciones conductuales, ejercicio físico, masaje y tacto	Educación y entrenamiento, asesoramiento Gestión de casos	Educación general, programas para prevenir sujeciones mecánicas
C	Ayudas externas, reminiscencia, validación, apoyo y psicoterapia, intervenciones sensoriales, terapia de luz, terapia con animales, arteterapia, terapia creativa, intervenciones multicomponente	Apoyo al cuidador Cuidados de respiro	

AVD: actividades de la vida diaria.

De todas las terapias propuestas para el control psico-conductual, las más efectivas, dentro de la controversia, serían la musicoterapia y las técnicas de manejo conductual:

- La terapia con música consiste en el uso de la música y sus elementos (ritmo, sonido,

melodía, armonía) por un profesional cualificado, de manera individual o en grupo, con el objetivo de estimular las capacidades cognitivas, emocionales o sociales.

- El manejo conductual llevado a cabo a través del cuidador presenta una sólida evidencia en la reducción de las alteraciones conductuales en pacientes con SPCD de agitación. Estudios clínicos comparándolo con terapias farmacológicas mostró un efecto positivo similar en todos los grupos y menos reacciones adversas en el del manejo conductual [Olanzarán, Dementia, 2010].

Muchas de estas intervenciones están indicadas en fases moderadas/graves de la demencia, como se muestra en la tabla 4.

**Tabla 4.** TNF que mejoran los SPCD o el bienestar al cuidador. Fuente: adaptado de Olazarán, 2012.

	Aspectos esenciales	Formato	Pacientes
<b>Intervención conductual</b>	Análisis y modificación de los antecedentes y consecuencias de la conducta (evitar desencadenantes, refuerzo positivo, etc.)	Sesiones individuales o grupales con el cuidador familiar o profesional, a veces junto al paciente, 30 min- medio día, 1/semana-1/mes	GDS 3-5, no institucionalizados
<b>Estimulación cognitiva grupal enriquecida</b>	Estimulación cognitiva y alguna otra técnica (reminiscencia, relajación, apoyo, etc.)	90 min, 1-2/semana, 10-52 semanas	GDS 4-6, en residencia o centro de día
<b>Entrenamiento del cuidador profesional en el manejo general de la persona con demencia</b>	Educación de auxiliares y resto de personal directamente implicado en los cuidados acerca de la demencia, experiencias de las personas con demencia, habilidades de comunicación y manejo conductual	Talleres grupales seguidos de sesiones individuales, 30 min-medio día, 3/mes, 8 semanas-3 meses	GDS 4-6, que presentan SPCD, no institucionalizados
<b>Educación del cuidador (afrontamiento, sesiones individuales)</b>	Valoración individualizada, información, solución de problemas, reestructuración cognitiva y apoyo emocional, para aliviar el estrés del cuidador	Sesiones habitualmente en el domicilio, 45-90 min, a veces con seguimiento telefónico 1/semana-1/3 mes, 6 semanas-24 meses	GDS 4-6, no institucionalizados
<b>Estimulación cognitiva grupal</b>	Implicación en actividades verbales (orientación, recuerdo, asociaciones, etc.) y de otro tipo con el fin de promover el funcionamiento cognitivo y social	30-60 min, 3-5/semana, 4-11 semanas 30-45 min, 2-3/semana, 8-10 semanas	GDS 5-6, con SPCD, en residencia u hospital de larga estancia

GDS: Global Deterioration Scale; SPCD: síntomas psicológicos y conductuales secundarios a demencia

## Terapias cognitivas dirigidas al ambiente y modificación del entorno

### A) Intervención cognitiva

La intervención cognitiva supone la TNF más explorada en el marco de las demencias, y representa la alternativa más robusta y/o complemento al tratamiento farmacológico. Se clasifica en [Meyer, Dementia, 2020; Sikkes, Alzheimers Dement, 2021; Woods, Cochrane Database Syst Rev, 2012]:

- **Estimulación cognitiva:** formada por un conjunto de técnicas y actividades que persiguen la activación y estimulación de las capacidades cognitivas, mejorándolas funcionalmente y enlenteciendo el deterioro.
- **Entrenamiento cognitivo:** aprendizaje o refuerzo de operaciones cognitivas específicas (asociación de nombres y caras a través de la elaboración de relaciones semánticas por parte del propio paciente).
- **Rehabilitación cognitiva:** terapia conductual orientada a objetivos y resolución de problemas, cuyo objetivo es optimizar la capacidad para funcionar en la vida cotidiana en relación con las necesidades, deseos y preferencias de la persona.

De las tres, la **estimulación cognitiva es la que posee la evidencia más robusta**. Diversos estudios recomiendan a los pacientes con demencia en fase leve a moderada la participación en sesiones grupales de estimulación de habilidades cognitivas.

### **B) Reminiscencia y terapia de orientación a la realidad**

La reminiscencia y la terapia de orientación a la realidad son intervenciones enfocadas a la estimulación de la memoria, el lenguaje y la comunicación, así como al mantenimiento y fortalecimiento de las relaciones sociales .

Para las técnicas de reminiscencia se emplean materiales como fotografía, objetos, artículos de periódico, archivos de vídeo o audio mediante los cuales se intenta provocar el recuerdo de situaciones ya vividas por la persona o hechos históricos, favoreciendo de esta manera la activación de la memoria y los aspectos emocionales que entrañan dichos acontecimientos [Abraha, BMJ Open, 2017].

Por su parte, la terapia de orientación a la realidad contribuye a situar y orientar en tiempo, espacio y persona a los pacientes. Ayuda a la compresión del ambiente que rodea a cada persona, así como aumentar la sensación de control y autoestima y la relación con el entorno [SCS, Gob Can, 2011].

El uso combinado de ambas técnicas supone una mejora para mantener la conexión entre el paciente y su entorno, la realidad actual en la que se encuentran y las habilidades de comunicación, participación en actividades y relaciones humanas [Baines, Br J Psychiatry, 1987; SCS, Gob Can, 2011].

### **C) Modificación y adaptación del entorno**

Las modificaciones en el entorno se basan principalmente en evitar riesgos y accidentes, aumentar la autonomía y la autoestima en la persona con EA y evitar mayores cargas sobre los cuidadores. Los cambios deberán efectuarse de manera progresiva en función de las capacidades que vayan siendo mermadas por la enfermedad, modificando solo aquello que se necesite en cada momento. Las principales medidas a implementar son [SCS, Gob Can, 2011]:

- Proporcionar una iluminación adecuada del ambiente.
- Evitar los suelos irregulares.
- Intentar que las puertas y los muebles no impidan el paso.

- Adaptar las estancias y el mobiliario a las necesidades del paciente.
- Asegurar que el pasillo y las escaleras estén libres de obstáculos.
- Extremar la precaución con las terrazas, balcones y ventanas.

## Terapias dirigidas a nutrición, ejercicio físico y terapias ocupacionales

### A) Suplementos nutricionales

Los tratamientos nutricionales tienen como objetivo modificar la ingesta dietética de micro-nutrientes (vitaminas y minerales) y/o macronutrientes (proteínas, grasas y carbohidratos) a través de suplementos específicos o en combinación a través de la dieta. Una nutrición adecuada es esencial para la salud cerebral, debido a su participación en las vías biológicas que reducen el estrés oxidativo y la inflamación, promueven la salud vascular y mejoran la señalización celular neuronal y la función de las células neuronales. Estos factores dietéticos, nutricionales y psicosociales juegan un papel crucial en el riesgo/beneficio del desarrollo de EA [Sikkes, Alzheimers Dement, 2021].

Se recomienda la adherencia a una dieta saludable tipo Mediterránea, MIND (del inglés, *Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay*). Las evidencias actuales son insuficientes para recomendar el consumo de suplementos nutricionales con mono u oligocomponentes. No obstante, ensayos individuales han demostrado que la suplementación con vitaminas E y B, ácido docosahexaenoico (DHA), ácido eicosapentaenoico (EPA) y/o flavonoles tiene un efecto beneficioso en el rendimiento cognitivo. Se puede recomendar el uso de alimentos para usos médicos especiales (AUMEs) en EA biológicamente confirmada, en fases incipientes de la enfermedad, siendo el objetivo fundamental la mejora de memoria durante esta fase [Sikkes, Alzheimers Dement, 2021].

### B) Ejercicio físico

El entrenamiento físico se basa en actividades planificadas o estructuradas, que pueden ser ejercicio aeróbico, entrenamiento de resistencia o una combinación (multimodal) o ejercicio mente-cuerpo (p. ej. taichí). La evidencia de un efecto positivo del entrenamiento aeróbico en la cognición global es cada vez mayor, con tamaños de efecto medios consistentes reportados en revisiones sistemáticas y metaanálisis [Sikkes, Alzheimers Dement, 2021]. Está documentado que el ejercicio físico mejora la salud y el bienestar, reduce los síntomas psicológicos y conductuales asociados a la demencia y potencia el desempeño de actividades de vida diaria en pacientes con EA u otras demencias [Yin Z, Int J Ment Health Nurs, 2024].

Las intervenciones de ejercicio físico incluyen una amplia variedad de métodos de entrenamiento (ejercicio aeróbico, entrenamiento de resistencia o levantamiento de pesas, equilibrio, flexibilidad) y los resultados físicos y motores son diferentes según los estudios. El ejercicio aeróbico que combina entrenamiento de fuerza, equilibrio y ejercicios funcionales, puede mejorar la marcha, el equilibrio y prevenir las caídas en pacientes con EA leve y moderada, además de mejorar de forma generalizada la capacidad funcional y, por tanto, el desarrollo de las AVD de estos pacientes.

### C) Terapia ocupacional

El objetivo principal de ese tipo de terapia es optimizar el desempeño ocupacional, al permitir que las personas participen en las actividades que desean, necesitan o se espera que realicen. Uno de los modelos teóricos es el modelo persona-entorno-ocupación, que describe la relación entre las capacidades y características de la persona (el entorno físico, social y cultural) y la ocupación objetivo. Diversos estudios respaldan mejoras en las AVD, la calidad de vida y la reducción de los problemas de conducta. Los desafíos clave para el campo de la terapia ocupacional incluyen determinar las características óptimas del tratamiento, la dosis, los métodos de prestación del servicio y los subgrupos con mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento [Sikkes, Alzheimers Dement, 2021].

Terapias dirigidas al cuidador  
Una de las principales TNF para el control de SPCD es la educación al cuidador. Los cuidadores son los responsables de la administración de la mayoría de los cuidados a las personas con demencia y tienen un riesgo elevado de sufrir problemas físicos, trastornos afectivos como la ansiedad y la depresión, que conllevan aparejado un coste socioeconómico alto. Las situaciones de sobrecarga del cuidador se han identificado como uno de los principales predictores de institucionalización [SCS, Gob Can, 2011].

Las estrategias sobre el cuidador, además de la propia atención sobre su bienestar y la detección precoz de depresión, se han basado en los siguientes factores [Barton, Curr Neurol Neurosci Rep, 2017].

- **Apoyo formativo al cuidador:** provisión de información relacionada con la demencia y sus causas y sesiones grupales de apoyo que buscan la descarga o el refuerzo afectivo.
- **Educación y entrenamiento:** formación en técnicas de tipo cognitivo-conductual dirigidas al manejo de la conducta del paciente y a la resolución de los problemas de la vida cotidiana.
- **Asesoramiento y gestión de casos:** se basa en la existencia de puntos de ayuda fácilmente accesibles, por ejemplo, de forma telefónica, a los que el cuidador puede recurrir cada vez que lo necesita y que están atendidos por personal experimentado en el cuidado de personas con demencia.

La evolución y manifestación de los trastornos de conducta está muy relacionada con la personalidad previa: algunas personas con EA o demencia son agresivas y otras apáticas, unas conservan intacta su amabilidad y la dulzura que les caracterizaba, mientras otras se vuelven irritable sin causa aparente. La terapia conductual y manejo ambiental A-B-C es la técnica más utilizada. La base de esta intervención radica en que toda conducta problemática (B) tiene un antecedente (A) y una consecuencia (C) [Barton, Curr Neurol Neurosci Rep, 2017].

En relación con la aparición del problema, hay que tener en cuenta:

- **¿Cuándo aparece?** Por la mañana, al anochecer, comiendo, por la tarde, después de comer, etc.
- **¿Dónde aparece?** Puede aparecer en cualquier lugar determinado, en casa de un familiar o amigo, en el centro de día, etc.
- **Antecedentes:** algunas situaciones precipitan el problema (obligarlo a hacer algo concreto, ruidos o varias personas que llegan a casa, no haber tomado la medicación).
- **¿Cómo evoluciona?** Si sucede siempre de la misma manera, si algún familiar humilla o

- avergüenza al enfermo, si pone gesto de dolor, llora o grita, etc.
- **¿Qué sucede después?** Los efectos o consecuencias de la aparición del problema, cómo afecta a la familia o amigos, al paciente y al cuidador, etc.

Como consejos generales para el cuidador, se pueden citar los siguientes:

- **Establecer objetivos** implicando al paciente en la medida en que sea posible.
- Marcar **objetivos asequibles** e ir paso a paso.
- Dar el **tiempo suficiente** para que se produzca el cambio deseado.
- **Anticiparse a los problemas y aportar estrategias** para solucionarlos.
- Intentar **ser flexibles**, valorando y modificando aquellas estrategias que no funcionan.

## Influencia del entorno en la aparición de trastornos de conducta

Los cambios en el estado afectivo y el comportamiento de una persona con demencia no se producen sin un motivo que los provoque; suelen venir precedidos de una o varias causas que lo desencadenan y su alteración es la forma mediante la cual el paciente expresa su situación. Es su forma de reaccionar ante determinados sucesos del entorno, pues ya no cuenta con las competencias necesarias para gestionarla correctamente [SCS, Gob Can, 2011].

Las tres características que debe tener un entorno adecuado son [SCS, Gob Can, 2011]:

1. Que sea **sencillo**: el entorno se debe simplificar, pero conservando siempre las cosas personales y recuerdos del paciente.
2. Que sea **estable**: establecer rutinas, no cambiar los hábitos y gustos del paciente.
3. Que sea **seguro**: se deben evitar o suprimir todo tipo de peligros. De manera que, ante un trastorno de conducta, hay que buscar su origen.

## 3.4 RETOS

### 3.4.1 BARRERAS EN EL DIAGNÓSTICO

#### Diagnóstico diferencial de las alteraciones psicológicas y conductuales

Como ya queda referido previamente, para la perfecta evaluación de los SPCD debemos deslindar los trastornos comórbidos que pueden causar síntomas psicológicos y conductuales, que pueden interferir con el curso de la demencia, pero que no son atribuibles a la misma. Al respecto, podemos incluir la propia depresión, las encefalopatías hipercápnica o metabólica, los síndromes serotoninérgicos o anticolinérgicos, la apnea del sueño o los de deprivación, tanto tóxica como farmacológica, que pueden remediar o confundir la detección de los mencionados síntomas o, lo que resulta más frecuente, sumarse a los ya existentes.

Es muy importante diferenciar el delirium ya que, aunque es potencialmente reversible, en algunos casos puede ser duradero y coexistir con EA u otros tipos de demencia. Hay que tener en cuenta, por una parte, que no debe considerarse como un SPCD asociado a la demencia, y por otra, que puede ser hiperactivo, hipoactivo o mixto. Todos estos factores pueden causar que el diagnóstico sea erróneo y afectar al estadiaje de la EA y a la estrategia terapéutica.

También resulta pertinentemente mencionable que hay situaciones que pueden generar mala percepción sensorial, como sordera que puede hacer aumentar la suspicacia en una personalidad predispuesta, ilusiones en relación con patología orgánica visual (síndrome de Charles Bonnet) o falsa percepción del cambio fenotípico de la cara que puede provocar falsas identificaciones y desarrollo de ideación delirante (muy importante en este caso el tratamiento preventivo no farmacológico)

Debemos ser especialmente cuidadosos en la herramienta que nos permita discriminar estos SPCD y valorar su evolución, como el test de Cornell en depresión o la escala AES (del inglés, *Apathy Evaluation Scale*) o las versiones actualizadas del test NPI (del inglés, *Neuropsychiatric Inventory*) de Cummings donde se tienen en cuenta más alteraciones como las de apetito, sueño o la muy importante valoración de la sobrecarga del cuidador o valorando síntoma, frecuencia y duración o incluso otras escalas como la Behave-AD (del inglés, *Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating*) o el NBRs (del inglés, *Neurobehavioral Rating Scale*) con puntos de corte diferentes y cada una sensible y específica para diferentes síntomas.

### 3.4.2 BARRERAS EN EL TRATAMIENTO

Aunque no se implementaban en muchas revisiones, desde hace muchos años se recomienda el uso inicial de IACE y/o memantina, con beneficio de clara superioridad frente a placebo y con evidencias de eficacia sobre funcionalidad, calidad de vida y mortalidad, y con mayor efectividad si se asocia a tratamiento no farmacológico. En un estudio de consenso Delphi realizado con encuesta a 196 especialistas en Neurología, Psiquiatría y Geriatría se estableció con un grado de aprobación del más del 95% de encuestados que se debe iniciar el tratamiento de los SPCD con IACE y memantina, estableciéndose la mayor eficacia por sinergismo, tanto en el manejo de síntomas cognitivos como sobre todo conductuales. Debemos, por tanto, evitar el nihilismo terapéutico en estos pacientes ya que, como se puso de manifiesto en este estudio, repercute sobre la sobrecarga de los cuidadores.

#### Idoneidad inicial del tratamiento farmacológico

Es importante ajustar, en la medida de lo posible, el tipo de IACE utilizado para el tratamiento de los SPCD. Estudios posteriores han mostrado que el donepezilo es eficaz

para la apatía y la depresión; la rivastigmina, para la irritabilidad y la agresividad; y la memantina para la desinhibición o la conducta compulsiva de origen frontal. Además, se pueden asociar otros tratamientos como antidepresivos, neurolépticos, estabilizadores de conducta o incluso melatonina, según la evolución del cuadro.

Debemos afinar a ser posible con el tipo de IACE utilizado. Estudios posteriores han demostrado la especial utilidad de donepezilo en SCPD en apatía y depresión y de la rivastigmina en irritabilidad, agresividad y síntomas positivos y de memantina en desinhibición o compulsividad (frontales), pudiendo asociar otros tratamientos como antidepresivos, neurolépticos, estabilizantes de conducta o incluso melatonina, posteriormente. Tanto IACE como memantina no presentan interacciones importantes con estos fármacos. Solo hay que desestimar el tratamiento con estos fármacos si existe impedimento anticolinérgico por trastorno previo de la conducción auriculoventricular (AV) en los IACE o si existe patología renal grave en el caso de memantina. Por tanto, se debe mantener el tratamiento hasta las últimas fases de la enfermedad e incluso algunos autores comentan que hasta estadio 7c en la escala FAST (del inglés, *Functional Assessment Staging*) aunque debe realizarse, en cualquier caso, de forma individualizada.

### Barreras en el acceso al tratamiento en España

Cuando recurrimos a la asociación de otros fármacos, debemos individualizar el tratamiento antidepresivo o la utilización de antipsicóticos o estabilizantes de conducta. En este sentido, debemos enfatizar que, mientras que con antidepresivos y estabilizantes de conducta podemos escoger el fármaco más apropiado sin barreras, el uso de neurolépticos atípicos está restringido y tan sólo risperidona recoge en ficha técnica su utilización en SPCD. Cada comunidad autónoma (CCAA) recoge las normas de prescripción fuera de ficha técnica y lo restringe a especialidades o profesionales de manera no regularizada, a pesar de las múltiples publicaciones al respecto. Además, como queda también reflejado en estudio APADE [Manzano, Dement Geriatr Cogn Disord, 2020], debemos afinar el uso de estos fármacos con recomendaciones en relación con su biodisponibilidad y eliminación, pero en muchos casos no se puede elegir por parte de los profesionales el fármaco más adecuado, en relación también con la comorbilidad existente (cardiaca, renal o hepática) y de las posibles interacciones en caso de concimitancia con otros fármacos como los anticoagulantes, por ejemplo.

## 3.5 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Tras el revisar el manejo de los SPCD en EA, teniendo en cuenta las necesidades del paciente y del cuidador, se pueden extraer los siguientes puntos que orientan la práctica clínica y el manejo integral del paciente y su entorno:

- Es necesario un **abordaje individualizado** teniendo en cuenta la personalidad previa del

paciente, la comorbilidad, las interacciones y los efectos secundarios, intentando utilizar un solo fármaco.

- Existe amplio consenso de la **utilización de fármacos IACE/memantina en los SPCD antes que iniciar otro fármaco coadyuvante**, una vez afinado y deslindado el diagnóstico diferencial con otros trastornos psicológicos y conductuales.
- Los antidepresivos, en el contexto de pacientes con demencia, son útiles para el manejo de la depresión y de otros síntomas como la ansiedad, agitación e inhibición. Los **ISRS son los fármacos de primera elección para el tratamiento de la depresión** en este tipo de pacientes.
- Se recomienda, en la medida de lo posible, **evitar o limitar el uso de las benzodiazepinas**.
- Dentro de los **antipsicóticos**, los clasificados como **atípicos constituyen la primera elección** por su mejor perfil de seguridad frente a los antipsicóticos típicos.
- Los **antiepilépticos** se recomiendan para el manejo de síntomas como la **agresividad, labilidad emocional e irritabilidad** en pacientes con demencia.
- Las **TNF** son definidas como una intervención no química, teóricamente sustentada, focalizada y replicable, realizada sobre el paciente o el cuidador/a y **potencialmente capaz de obtener un beneficio relevante**.
- La actuación tanto farmacológica como no farmacológica deben ir siempre encaminadas a la mejoría funcional con repercusión en la calidad de vida y en la sobrecarga del cuidador.
- Los dominios relevantes para medir el efecto son la calidad de vida, la cognición, las AVD, la conducta, la afectividad, el dominio físico-motor, el bienestar y calidad de vida del cuidador/a, la institucionalización y los costes.
- De las TNF orientadas a la cognición, **la estimulación cognitiva es la más eficaz**.
- Se recomienda el uso de **TNF en el manejo y control de los SPCD**. La musicoterapia es efectiva, especialmente la agitación y la agresividad.
- Las TNF orientadas a la educación del cuidador/a mejoran el estado de ánimo y la calidad de vida del paciente y cuidador/a.

## BIBLIOGRAFIA

- Abraha I, Rimland JM, Trotta FM, et al. Systematic review of systematic reviews of non- pharmacological interventions to treat behavioural disturbances in older patients with dementia. The SENATOR-OnTop series. *BMJ Open*. 2017;7:e012759.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Dezipar 10 mg/20 mg comprimidos recubiertos con película. 2024.
- Asociación Americana de Psiquiatría. *Manual de Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales. DSM V*. 4th ed. 2013.
- Atri A, Hendrix SB, Pejović V, Hofbauer RK, Edwards J, Molinuevo JL, et al. Cumulative, additive benefits of memantine-donepezil combination over component monotherapies in moderate to severe Alzheimer's dementia: a pooled area under the curve analysis. *Alzheimers Res Ther*. 2015;7(1):28.
- Baines S, Saxby P, Ehlert K. Reality orientation and reminiscence therapy. A controlled cross-over study of elderly confused people. *Br J Psychiatry*. 1987 Aug;151:222-31.
- Ballard C, Thomas A, Gerry S, et al. A double-blind randomized placebo-controlled withdrawal trial comparing memantine and antipsychotics for the long-term treatment of function and neuropsychiatric symptoms in people with Alzheimer's disease (MAIN-AD). *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(4):316-322.
- Barton C, Ketelle R, Merrilees J, Miller B. Non-pharmacological Management of Behavioral Symptoms in Frontotemporal and Other Dementias. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016 Feb;16(2):14.
- Chen A, Copeli F, Metzger E, Cloutier A, Osser DN. The Psychopharmacology Algorithm Project at the Harvard South Shore Program: An update on management of behavioral and psychological symptoms in dementia. *Psychiatry Res*. 2021;295:113641.
- Chen Q, Ermann A, Shad MU. Effectiveness of dextromethorphan/quinidine in frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2017;26(4):506.
- Chen R, Chan PT, Chu H, Lin YC, Chang PC, Chen CY, Chou KR. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183586.
- Cummings J, Lai TJ, Hemrungroj S, et al. Role of donepezil in the management of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *CNS Neurosci Ther*. 2016;22(3):159-166.
- Cummings J, Lanctot K, Grossberg G, Ballard C. Progress in Pharmacologic Management of Neuropsychiatric Syndromes in Neurodegenerative Disorders: A Review. *JAMA Neurol*. 2024 Jun 1;81(6):645-653.
- Cummings J. New approaches to symptomatic treatments for Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2021;16(1):2.
- Cummings J. The Neuropsychiatric Inventory. Development and Applications. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2020; 33(2):73-84.
- D'Angremont E, Begemann MJH, van Laar T, Sommer IEC. Cholinesterase Inhibitors for Treatment of Psychotic Symptoms in Alzheimer Disease and Parkinson Disease: A Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2023;80(8):813-823.
- Davies J, Chen J, Pink R, et al. Orexin receptors exert a neuroprotective effect in Alzheimer's disease (AD) via heterodimerization with GPR103. *Sci Rep*. 2015;5:12584.
- Gauthier S, Wirth Y, Möbius HJ. Effects of memantine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients: an analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) data of two randomised, controlled studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005;20(5):459-464.
- Gómez-Roldós A, Moya-Molina M. Tratamiento farmacológico de deterioro cognitivo por enfermedades neurodegenerativas; en Viñuela F. (ed): *Guía de Deterioro Cognitivo*. ERGON. Madrid 2025.
- Guo J, Wang Z, Liu R, Huang Y, Zhang N, Zhang R. Memantine, Donepezil, or Combination The-

- rapy-What is the best therapy for Alzheimer's Disease? A Network Meta-Analysis. *Brain Behav.* 2020;10(11):e01831.
- Holmes C, Wilkinson D, Dean C, et al. The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology.* 2004;63(2):214-219.
  - Ismail Z. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimers Dement.* 2016;12(2):195.
  - Kazui H, Yoshiyama K, Kanemoto H, et al. Differences of behavioral and psychological symptoms of dementia in disease severity in four major dementias. *PLoS One.* 2016;11(8):1-16.
  - Kishi T, Matsunaga S, Oya K, Nomura I, Ikuta T, Iwata N. Memantine for Alzheimer's disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2017;60(2):401-425.
  - Lachaine J, Beauchemin C, Crochard A, Bineau S. The impact of memantine and cholinesterase inhibitor initiation for Alzheimer disease on the use of antipsychotic agents: analysis using the Régie de l'Assurance Maladie du Québec database. *Can J Psychiatry.* 2013;58(4):195-200.
  - Manzano-Palomo S, Agüera-Ortiz LF, García-Caballero A, Martínez-Raga J, Ojea-Ortega T, Sánchez-Valle R, Antón-Jiménez M, et al. Use of Antipsychotics in Patients with Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: Results of a Spanish Delphi Consensus. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2020;49(6):573-582.
  - Matsunaga S, Kishi T, Nomura I, Sakuma K, Okuya M, Ikuta T, et al. The efficacy and safety of memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(10):1053-1061.
  - McKinn GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease. Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guide lines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011;7(3): 263-9.
  - Meyer C, O'Keefe F. Non-pharmacological interventions for people with dementia: A review of reviews. *Dementia.* 2020;19(6):1927-1954.
  - Mintzer J, Lanctôt KL, Scherer RW, et al. ADMET2 Research Group. Effect of methylphenidate on apathy in patients with Alzheimer disease: the ADMET2 randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2021;78(11):1324-1332.
  - Musiek E, Holtzman DM. Mechanisms Linking Circadian Clocks, Sleep, and Neurodegeneration. *Science.* 2016;354 (6315): 1004-8.
  - Olazarán-Rodríguez J, Reisberg B, Clare L, Cruz I, Peña-Casanova J, Del Ser T, et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;30(2):161-78.
  - Olazarán-Rodríguez J, Aguera-Ortiz LF, Muniz-Schwochert R. Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia: prevención, diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol.* 2012 Nov 16;55(10):598-608.
  - Pless A. Understanding neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: challenges and advances in diagnosis and treatment. *Front Neurosci.* 2023;17:1263771.
  - Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1333-1341.
  - Rodríguez Camacho M, Espejo Martínez B. Semiología conductual y psicológica en el paciente con deterioro cognitivo. Guía de Deterioro Cognitivo. Sociedad Andaluza de Neurología; 2025.
  - Ruthirakulam MT, Herrmann N, Abraham EH, Chan S, Lanctôt KL. Pharmacological interventions for apathy in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5).
  - Servicio Canario de la Salud. Manual de actuación en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Gobierno de Canarias; 2011.
  - Siafarikas N, Selbaek G, Fladby T, Saltyté Benth J, Auning E, Aarsland D. Frequency and subgroups of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and different stages of dementia in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* 2018;30(1):103-113.
  - Sikkes SAM, Tang Y, Jutten RJ, Wesselman LMP, Turkstra LS, Brodaty H, et al. Non-pharmacological Interventions Professional Interest Area; Bahar-Fuchs A. Toward a theory-based specification of non-pharmacological treatments in aging and dementia: Focused reviews and methodological recommendations. *Alzheimers Dement.* 2021 Feb;17(2):255-270.

- Tan ECK, Johnell K, Bell JS, Garcia-Ptacek S, Fastbom J, Nordström P, Eriksdotter M. Do Acetylcholinesterase Inhibitors Prevent or Delay Psychotropic Prescribing in People With Dementia? Analyses of the Swedish Dementia Registry. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020 Jan;28(1):108-117.
- Tricco AC, Ashoor HM, Soobiah C, Rios P, Veroniki AA, Hamid JS, Ivory JD, Khan PA, Yazdi F, Ghassemi M, Blondal E, Ho JM, Ng CH, Hemmelgarn B, Majumdar SR, Perrier L, Straus SE. Comparative Effectiveness and Safety of Cognitive Enhancers for Treating Alzheimer's Disease: Systematic Review and Network Metaanalysis. *J Am Geriatr Soc*. 2018 Jan;66(1):170-178.
- Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;(2):CD005562.
- Yin Z, Li Y, Bao Q, Zhang X, Xia M, Zhong W, Wu K, Yao J, Chen Z, Sun M, Zhao L, Liang F. Comparative efficacy of multiple non-pharmacological interventions for behavioural and psychological symptoms of dementia: A network meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Ment Health Nurs*. 2024 Jun;33(3):487-504.



**TEMA 4**

# **MANEJO DEL PACIENTE MAYOR**

**Autores: Lilian Vivas Villacampa, Dr. Nicolas Morón  
Carande y Dr. Pablo Gregorio Baz Rodríguez**

# 4

# Manejo del paciente mayor

Autores: Lilian Vivas Villacampa, Dr. Nicolas Morón Carande y Dr. Pablo Gregorio Baz Rodríguez

## 4.1 ENFOQUE INTEGRAL DEL CUIDADO DEL PACIENTE MAYOR CON EA MODERADA-GRAVE

Las demencias constituyen la primera causa de mortalidad y discapacidad por enfermedades neurológicas. La enfermedad de Alzheimer (EA) supone el 60-70% de todas las demencias y su prevalencia (4.4% en mayores de 65 años) e incidencia aumentan de forma progresiva con la edad. Este hecho sumado al aumento de la expectativa de vida en las sociedades occidentales hace de la EA un problema de salud pública convirtiéndose en una de las enfermedades que tuvo un crecimiento más rápido entre las 50 causas principales de pérdida de vida entre 1990 y 2013 [Niu, Neurología, 2017].

La situación es incluso más impactante cuando analizamos la población institucionalizada donde alcanza cifras de prevalencia de hasta el 60% [López, Rev Esp Geriatr Gerontol, 2009]. En estos casos, se trata de pacientes con grados más severos de la enfermedad, así como mayor carga de comorbilidades. Esta complejidad dificulta de manera importante el tratamiento, tanto de la EA como de las comorbilidades asociadas. El riesgo de interacción entre las diferentes enfermedades, así como entre cada enfermedad y los tratamientos prescritos, agrava aún más el manejo clínico. Este hecho hace evidente que el modelo de atención “una enfermedad, un tratamiento” no es aplicable a la mayoría de los ancianos. El correcto abordaje de estas comorbilidades es esencial a la hora de poder diseñar un plan de cuidados individualizado. A esta complejidad hemos de añadir la ausencia de guías concreta de práctica clínica para esta compleja y heterogénea población [Avitan, J Clin Med, 2021].

En estadios moderados y graves de la enfermedad hay que tener en cuenta el **problema de la dependencia consecuencia de la progresión de la propia enfermedad**, haciendo que el paciente cada vez necesite más apoyo para poder realizar tareas básicas. No podemos olvidar que la mayoría de los pacientes ancianos con EA moderada-grave viven en su domicilio y los cuidados son asumidos por sus familiares, quienes poseen escasos conocimientos sobre la enfermedad, su evolución y complicaciones. Asimismo, esta condición tiene devastadoras

consecuencias sobre la situación emocional, familiar y laboral del cuidador, lo que nos obliga a anticipar la toma de decisiones complejas a estadios más precoces de la enfermedad cuando el paciente es aún capaz de comprender y decidir sobre cómo quiere afrontar este proceso. Del mismo modo deberemos incidir en la formación del cuidador sobre la evolución de la enfermedad y la necesidad de iniciar todos aquellos trámites de soporte social que, aunque puedan parecer innecesarios en fases precoces, podrían ser de enorme importancia y necesidad en fases más avanzadas. Tampoco se debe olvidar cuidar al cuidador que será pieza clave en todo el proceso de la enfermedad. Así pues, cuando tratamos a pacientes con EA moderada/grave (fases 5, 6 y 7 en escala GDS, del inglés, *Global Deterioration Scale*) [Reisberg, Am J Psychiatry, 1982], es prioritario tener en cuenta el impacto de esta enfermedad en diferentes esferas del paciente: cognitiva, afectiva, conductual, funcional, social y ético-legal, así como el manejo de las comorbilidades y procesos agudos que aparecerán durante este periodo.

Desde el punto de vista de la geriatría este proceso se realiza mediante la “valoración geriátrica integral (VGI)”. Se trata de una herramienta de valuación multidimensional e interdisciplinar, ya que requiere la implicación de diferentes profesionales (medicina, enfermería, fisioterapia, terapia ocupacional, nutrición, farmacia y trabajo social). Mediante VGI intentamos identificar y cuantificar las capacidades y problemas biomédicos, funcionales, cognitivo-conductuales, afectivos, nutricionales, sensoriales y sociales de las personas mayores. Esta nos ayuda a mejorar la precisión diagnóstica, identificar déficits, evaluar la repercusión funcional de la enfermedad, conocer la situación basal del enfermo y detectar las necesidades de ayuda social, así como ofrecer el tratamiento más adecuado y mejorar el uso de los servicios sanitarios y sociales. La VGI es un instrumento para la elaboración individualizada de planes de cuidados incluyendo la adecuación terapéutica, reduciendo al máximo posible la carga anticolinérgica, derivación al nivel asistencial adecuado y la intervención en cada esfera evaluada, así como la atención al cuidador [Rubenstein, Clin Geriatr Med, 1987].

Esto tiene espacial importancia en la atención al paciente en fases avanzadas de la enfermedad (50% de los pacientes con EA que viven en la comunidad). Es obligado el establecimiento de planes de cuidados dirigidos a detectar y atender la expresión atípica de síntomas frecuentes, movilizaciones, manejo de las comorbilidades con una intensidad adecuada a la situación del paciente, manejo de complicaciones, etc. Todo ello establecido en un plan consensuado con los familiares.

## 4.2 CUIDADOS RELATIVOS A LA PROPIA ENFERMEDAD

El tratamiento específico de la EA ya ha sido abordado en capítulos anteriores. No abordaremos la indicación ni eficacia de los tratamientos procognitivos, pero si es de gran importancia valorar hasta cuando se han de mantener dichos tratamientos. No existe un claro consenso y la mayoría de las recomendaciones se basa en las directrices de los expertos. **En normas generales se podría preservar el tratamiento mientras se mantenga el beneficio potencial.** Del mismo modo podría retirarse por preferencias del paciente o cuidador, si existe falta de adherencia, si se produce un empeoramiento cognitivo, funcional o conductual mayor tras el inicio del

tratamiento que previo a su instauración, ante la aparición de efectos adversos intolerables o ante la presencia de comorbilidades en fase terminal que hagan que su uso sea fútil. En el caso de pacientes ancianos con multimorbilidad, la presencia de situaciones de fragilidad severa, por ejemplo, medidos con la escala CFS (del inglés, *Clinical Frailty Scale*) en grados 8-9, donde la expectativa de vida se podría estimar como inferior a 6 meses podría ser una herramienta válida para retirar toda aquella medicación que no contribuya a mejorar el confort y control sintomático [Church, BMC Geriatr, 2020]. La institucionalización del paciente o la aparición de eventos adversos que pudieran deberse a otras patologías no serían criterios exclusivos para retirar, del mismo modo que no lo sería la caída del MMSE (del inglés, *Mini-Mental State Examination*). La retirada se ha de hacer de forma secuencial.

Con relación a los síntomas conductuales cabría subrayar la importancia de intentar retirar los tratamientos sintomáticos, principalmente los antipsicóticos, de la forma más precoz posible dado que se trata de fármacos con una eficacia discutible, y sin embargo con un perfil de efectos adversos grave (sомнolencia, aumento del riesgo cardiovascular, caídas, etc.).

### 4.3 CONTROL DE COMORBILIDADES

Con frecuencia nos enfrentamos al dilema en pacientes con EA moderada/grave si debemos iniciar o intensificar tratamiento para las diferentes comorbilidades. Son decisiones complejas y más si tenemos en cuenta que se trata de paciente no capacitados para decidir por sí mismos. No es fácil definir cuáles son las comorbilidades más frecuentes e importantes en estos pacientes. Hay pocos estudios que aborden estos aspectos en pacientes con demencia, pero parece claro que **las principales causas de ingreso hospitalario en pacientes ancianos serían las fracturas, caídas, patologías cardiovasculares, infecciones, trastornos del comportamiento, etc.** [Voisin, J Nutr Health Aging, 2010].

Un aspecto importante en este campo sería el establecimiento de una escala pronóstica en pacientes con EA moderada/grave y comorbilidades complejas a la hora de la toma de decisiones terapéuticas. Las escalas utilizadas en pacientes con EA grave tienen un efecto suelo que hace que su capacidad discriminatoria sea escasa en estos estadios teniendo que recurrir a otras herramientas como índices de comorbilidad, reagudizaciones, parámetros analíticos, etc. Aun así, actualmente no somos capaces de estimar la expectativa de vida hasta el fallecimiento. No obstante factores como la aparición de neumonías aspirativas, hipoalbuminemia y trastornos nutricionales son los que más empeoran el pronóstico [Davies, Cochrane Database Syst Rev, 2021; Manabe, PloS One, 2019; Min, J Clin Med, 2022].

El tratamiento de las comorbilidades tiene como objetivos el aumento de la supervivencia, pero también la reducción de ingresos hospitalarios por descompensación y la mejoría de la calidad de vida asociada al óptimo control de síntomas. Es por esto que, la adaptación de las guías de práctica clínica de las diferentes enfermedades al tratamiento de pacientes con EA moderada grave es crucial manteniendo aquellos tratamientos que presenten un perfil de riesgo-beneficio favorable y retirando aquellos tratamientos que pudieran resultar fútiles o per-

judiciales al provocar empeoramientos de la situación basal del paciente (aumento de caídas, deshidratación, deterioro funcional, delirium, etc.) en este sentido puede resultar útil la aplicación de criterios STOPP-START o BEERS para adecuar la prescripción farmacológica [Hukings, Eur J Clin Pharmacol, 2019; O'Mahony, Eur Geriatr Med, 2023]. Lo mismo podríamos decir de la realización de exploraciones complementarias invasivas en fases moderadas y graves. No obstante, estas decisiones complejas deberían de consensuarse con los cuidadores.

## 4.4 EQUIPO MULTIDISCIPLINAR IMPLICADO

La atención a las personas con demencia, incluida la enfermedad de Alzheimer, exige un abordaje integral y multidisciplinario. A medida que la enfermedad progresiona a fases avanzadas, la complejidad de las necesidades del paciente aumenta, haciendo aún más crucial la implicación de un equipo diverso de especialistas. Este enfoque debe tener en cuenta no solo las necesidades cognitivas y conductuales del paciente, sino también los aspectos biológicos, funcionales, psicosociales y la repercusión en su familia y cuidadores [Antúnez, SEN, 2009; Ayuso, GN, 2008; MS, MICIU, 2010].

### Composición del Equipo Multidisciplinario

Un Equipo de Atención Especializada a la Demencia (EAED) es un equipo de referencia que realiza una valoración integral y especializada de las personas afectadas de demencia [Antúnez, SEN, 2009; Ayuso, GN, 2008; MS, MICIU, 2010].

Un EAED debe estar formado por [Antúnez, SEGG, 2009; Fundación Reina Sofía, 2012]:

- **Médico experto en el manejo de las demencias** (neuroólogo, geriatra, médico de familia o psiquiatra): este profesional es clave para la supervisión médica, del control de la medicación y de la atención a las necesidades de salud generales de seguimiento de la enfermedad. En fases avanzadas, participa en la detección de la fase terminal y los cuidados paliativos para garantizar el confort.
- **Enfermera:** proporciona cuidados integrales al paciente, realizando tareas como extracciones de sangre, fomentando la adherencia terapéutica, supervisando el cumplimiento de las dietas y actuando como nexo de unión con los gerocultores. En fases avanzadas de la enfermedad, ofrece cuidados continuos en situaciones de inmovilización e incontinencia, además de participar en la formación de los cuidadores. Asimismo, puede encargarse del seguimiento de la evolución de los síntomas psicológicos y conductuales secundarios a demencia (SPCD) y de la situación social del enfermo [SEGG, 2007].
- **Trabajador/a social:** realiza la valoración preingreso en centros especializados, facilita la adaptación al centro, ofrece soporte e información a las familias sobre la enfermedad, recursos y ayudas, y proporciona atención en fase terminal y proceso de duelo. También puede dirigir grupos de ayuda mutua.
- **Psicólogo/neuropsicólogo:** realiza valoraciones cognitivas periódicas para determinar el estadio del deterioro y diseña objetivos e intervenciones orientadas al mantenimiento

de las capacidades cognitivas residuales y al desarrollo afectivo-conductual. En fases avanzadas, adapta las técnicas de estimulación a las capacidades conservadas. También evalúa y trata los trastornos psicológicos y de conducta.

- **Gerocultores/auxiliares de geriatría:** en entornos residenciales, son el personal de atención directa que proporciona cuidado y apoyo a las actividades de la vida diaria. Es crucial que reciban formación específica sobre la enfermedad y las técnicas de manejo.
- **Terapeuta ocupacional:** analiza la relación entre las pérdidas físicas y cognitivas y las pérdidas funcionales y formula objetivos para mantener la mayor independencia posible en las AVD. Proporciona adaptaciones para facilitar la realización de las actividades de la vida diaria (AVD) a medida que la enfermedad avanza. Colabora en terapias con música y psicomotricidad.
- **Fisioterapeuta:** realiza una valoración del estado físico-funcional y elabora un plan de tratamiento para fomentar la independencia, principalmente en lo que se refiere a la movilidad. En fases moderadas y graves,, se centra en intensificar los mecanismos de seguridad para prevenir caídas y en prevenir las alteraciones secundarias a la inmovilización en la fase de enrutamiento.
- **Logopeda:** puede ser necesario para abordar problemas de comunicación y deglución que se pueden intensificar en las fases avanzadas.

**La coordinación y la comunicación efectiva entre todos los miembros del equipo son fundamentales para garantizar una atención integral y centrada en la persona.** Esto implica compartir información, establecer objetivos comunes y trabajar de forma colaborativa.

Además del equipo de profesionales, la familia y los cuidadores son considerados una parte esencial del equipo. Su información es vital para el seguimiento y comprensión de las necesidades del paciente a medida que avanza la enfermedad. Además, reciben apoyo, información y formación por parte del equipo multidisciplinar para afrontar la sobrecarga asociada al cuidado. Las asociaciones de familiares de enfermos de Alzheimer (AFA) también juegan un papel crucial en proporcionar soporte e información.

La necesidad de formación específica y continuada para todos los profesionales implicados en la atención a pacientes con demencia, especialmente en los aspectos cognitivos, conductuales, farmacológicos, éticos y legales.

En resumen, el manejo óptimo del paciente mayor con EA moderada/grave requiere un equipo multidisciplinar sólido, bien coordinado y con formación especializada, para abordar la complejidad de las fases avanzadas de la EA donde la persona con demencia y sus cuidadores sean el centro de la atención.

## Infraestructura y recursos necesarios

Según algunas guías, la infraestructura y los recursos necesarios para el cuidado de las personas con EA en las fases moderadas y graves incluyen diversos aspectos clave relacionados con el entorno, el equipamiento, el personal y los servicios. Estos recursos probablemente son escasos en la actualidad, y seguirán siéndolo si el aumento de las demencias sigue la tendencia

de triplicarse para los próximos 50 años.

### A) Entorno:

- **Centros residenciales especializados:** las guías describen centros como el Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía, que están diseñados específicamente para la atención integral de personas con EA y otras demencias neurodegenerativas. Estos centros pueden dividirse en unidades de vida según el grado de deterioro del paciente, como unidades para fases moderadas (tipo I) y unidades para fases graves (tipo II) [Fundación Reina Sofía, 2012].
- **Centros de Día:** estos centros ofrecen asistencia integral durante el día, facilitando el cuidado a los familiares y retrasando en algunos casos la posible institucionalización permanente. Proporcionan atención y cuidado integral, así como estimulación física y cognitiva, con el equipamiento y las instalaciones necesarias [MS, 1996].
- **Residencias de Larga Estancia:** las residencias de carácter permanente ofrecen plazas para enfermos de Alzheimer y otras demencias neurodegenerativas. Algunos centros, como el Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía, permiten que familiares o acompañantes vivan con el residente, aunque no sufran la enfermedad [Fundación Reina Sofía, 2012; MS, 1996].
- **Diseño funcional y seguro:** estos centros deben tener un diseño que favorezca la calidad de vida, el bienestar y la funcionalidad para el día a día. Esto implica espacios amplios, bien iluminados con luz natural y medidas de seguridad para prevenir accidentes (por ejemplo, eliminación de objetos de riesgo) [Fundación Reina Sofía, 2012].
- **Espacios exteriores seguros:** la presencia de zonas de jardín accesibles desde las unidades de vida facilita el contacto con el exterior, lo que puede ayudar a la orientación temporal y estacional [Fundación Reina Sofía, 2012].
- **Adaptaciones del entorno:** es necesario adaptar el entorno para facilitar la realización de las AVD y para mejorar la orientación. Esto puede incluir el uso de rótulos y etiquetas para reconocer espacios como el baño, y adaptaciones como barras de soporte. También se recomienda eliminar elementos del ambiente que puedan desorientar o agitar a la persona [Fundación Reina Sofía, 2012].

### B) Equipamiento y Recursos Materiales:

- **Ayudas técnicas:** es necesario disponer de ayudas técnicas que puedan necesitar los enfermos, tales como soportes para la movilidad (sillas de ruedas, andadores), adaptaciones para el baño (barras, elevadores de inodoro), y otros elementos que faciliten la independencia y la seguridad [SCS, Gob Can, 2011].
- **Material terapéutico:** son necesarios recursos para las terapias no farmacológicas como la estimulación cognitiva, la terapia ocupacional y la fisioterapia. Esto puede incluir material para ejercicios cognitivos y funcionales, elementos para la psicomotricidad (como circuitos de la marcha) y material sensorial [SCS, Gob Can, 2011].

### C) Servicios y Programas:

- **Plan de Atención Individualizado:** la elaboración y seguimiento periódico de un plan para cada residente, con la participación de todo el equipo, es fundamental para una atención centrada en la persona [Fundación Reina Sofía, 2012].

- **Terapias no farmacológicas (TNF):** en los centros residenciales se recomiendan las TNF como primera línea de tratamiento. Se deben ofrecer programas de estimulación cognitiva, orientación a la realidad, reminiscencia, terapia ocupacional, fisioterapia y estimulación neurosensorial, adaptados a las capacidades y necesidades de las fases moderadas y graves [Muñiz, Front Psychiatry, 2021].
- **Atención psicosocial y apoyo familiar:** es crucial ofrecer apoyo psicológico e información a las familias sobre la evolución de la enfermedad, las pautas de comunicación, el proceso de institucionalización (en su caso) y la atención en el duelo. También pueden facilitarse grupos de ayuda mutua para familiares [MS, MICIU, 2010].
- **Cuidados paliativos:** en las fases muy avanzadas, deben proporcionarse cuidados paliativos para garantizar el confort del paciente [Arriola, SEGG, 2012].

Es importante tener en cuenta que, a pesar de estas infraestructuras, la mayoría de los pacientes con EA, incluidos aquellos en fases moderadas y graves son atendidos principalmente por familiares [MS, MICIU, 2010].

La institucionalización en centros especializados aumenta a medida que la enfermedad progresiva y las necesidades de cuidado se hacen mayores. También debe considerarse la carga socioeconómica significativa que supone la atención de estos pacientes, con costes que se multiplican con la progresión de la enfermedad y la institucionalización.

## 4.5 RETOS

### Multimorbilidad:

El aumento de la expectativa de vida se asocia a la presencia de multimorbilidad compleja, lo cual supone un reto para el clínico, que aumenta la complejidad del manejo de pacientes con EA moderada-grave. Según la AA el 95% de los pacientes con EA y otras demencias presentan al menos una o más condiciones crónicas [AA, 2022]. Esta multimorbilidad asociada al propio envejecimiento conlleva la aparición y progresión de la fragilidad, así como con un aumento de las tasas de hospitalización y pérdida de calidad de vida. Llama la atención que una vez un paciente es diagnosticado de EA suele haber una actitud nihilista en la evaluación y tratamiento de estas comorbilidades lo cual puede influir negativamente en el curso de la demencia [Fundación Reina Sofía, SEGG, 2013].

No existe información detallada de los perfiles de morbilidad en pacientes ancianos con EA pero algunos estudios subrayan como las comorbilidades más prevalentes la hipertensión arterial (HTA) (51%), dislipemia (45%), incontinencia urinaria (38%), enfermedades cadiovasculares (31%), depresión (27%), patología osteoarticular (26%), insuficiencia circulatoria (21%), osteoporosis (20%), diabetes mellitus (DM) (19%), ansiedad (14%), hipoacusia (13%), otras patologías psiquiátricas crónicas/residuales (12%), déficit de vitamina D (11%), fibrilación auricular (FA) (7%), insuficiencia respiratoria (4%). Otro tema a tener en cuenta serían las complicaciones agudas que aparecen a medida que progresa la enfermedad y serían causa de ingreso

hospitalario y mortalidad [Gov UK, 2017].

El manejo adecuado de estas comorbilidades podría afectar tanto a la supervivencia como a la calidad de vida de este grupo de población.

**El cluster obesidad, DM, HTA y dislipidemia, conocido como síndrome metabólico, es una combinación de factores de riesgo frecuentemente asociados a la demencia** [Ezkurdia, Int J Mol Sci, 2023].

En el caso de la dislipidemia se ha observado que su tratamiento en edades tempranas podría tener un papel preventivo sobre la aparición de deterioro cognitivo lo que hace del tratamiento de la misma un objetivo prioritario en edades medias de la vida [Wee, Alzheimers Dement, 2023]. Sin embargo, esta asociación desaparece con el envejecimiento, de modo que cifras bajas de colesterol en edades avanzadas se asociaría a mayor riesgo de demencia, incluso se apunta que podría ser un marcador precoz del proceso neurodegenerativo. Cifras moderadamente altas de colesterol en edades mayores de 70 años se han asociado con una reducción del riesgo de demencia [Zuliani, J Gerontol A Biol Sci Med, 2010]. Esto nos haría replantear la indicación de hipolipemiantes en pacientes mayores con EA moderada-grave. En pacientes con demencia moderada-grave con una expectativa de vida inferior a 5 años la tendencia sería a retirar la estatina o reducir la dosis de esta. Hemos de tener en cuenta que niveles bajos de colesterol se podrían asociar a mayor riesgo de patología psiquiátrica en ancianos.

Lo mismo podríamos decir de la HTA. La asociación EA-HTA es edad-dependiente revirtiendo la misma a partir de los 75-85 años, de modo que en edades avanzadas se observa una asociación entre cifras bajas de HTA y demencia. Un documento de consenso de expertos de academias de Cardiología, Neurología, Geriatría, Hipertensión y Nefrología estableció que se considera deseable que la presión arterial sistólica no supere los 140 mmHg en las personas de 65 a 79 años, y mantenerla entre 140 y 145 si la edad es  $\geq 80$  años [Robles, Neurología, 2014].

En el abordaje de la DM en pacientes ancianos con múltiples comorbilidades y limitación funcional, los riesgos de una terapia antidiabética intensiva superan los posibles beneficios. En este sentido, las diferentes guías recomiendan desintensificar la terapia en pacientes mayores, individualizando en función de la situación de la persona evitando controles estrictos que aumentan el riesgo de hipoglicemia con los riesgos que esto supone. En estadios graves sería recomendable un control laxo evitando únicamente los signos de hiperglicemia, como la deshidratación [Bunn, Health Technol Assess, 2017].

Otras comorbilidades para tener en cuenta serían la fibrilación auricular y en especial la profilaxis cardioembólica. No hay estudios que nos indiquen hasta cuando se debería mantener dicho tratamiento. Lo que si se ha visto es que el efecto protector de los anticoagulantes de acción directa se mantiene independientemente de la edad y la presencia de EA. Dichos tratamientos no solo aumentarían la supervivencia, sino que además mejorarían la calidad de vida al reducir la discapacidad derivada de los procesos cardioembólicos. No obstante, en situaciones de EA grave en las que el paciente presenta una dependencia severa con pérdida de patrón de movilidad se debería plantear su continuidad (balanza riesgo/beneficio) dado que no están

exentos de efectos adversos [Rahman, Neurology, 2023].

En cuanto al estado nutricional, se produce una pérdida ponderal desde el inicio de la enfermedad. Dicha pérdida de peso en la EA está relacionada tanto con una reducción de la ingesta como con la aparición de alteraciones de la deglución que suelen presentarse en las fases moderadas y graves. Entre estas alteraciones se incluyen la disfagia, la apraxia deglutoria, los trastornos conductuales y los efectos de ciertos fármacos. Esta pérdida de peso se acompaña de aumento de comorbilidades (sarcopenia, caídas, progresión del deterioro cognitivo). En fases avanzadas esta disminución de ingesta y pérdida ponderal puede causar una gran angustia en el cuidador [Güner, BMC Geriatric, 2023]. En la actualidad, afortunadamente, no se consideran indicadas la colocación de dispositivos de nutrición enteral en fases moderadas-graves de la EA [Davies, Cochrane Database Syst Rev, 2021], sino una adaptación de la dieta a texturas más asequibles (turmix). En fases más precoces la intervención nutricional multicomponente con adaptación de texturas, así como la utilización de suplementos que mejoren el estado nutricional si ha demostrado evidencia mejorando la calidad de vida del enfermo [Borders, Alzheimer Dis Assoc Disord, 2021].

En esta fase de enfermedad se hacen evidentes las alteraciones de la marcha y por tanto el aumento de riesgo de caídas con las consecuencias que de estas se derivan, principalmente las fracturas de fémur. Es de crucial importancia la valoración de factores modificables aplicando medidas preventivas respecto a iluminación, calzado, obstáculos, etc. potenciar la deambulación y ejercicio físico cuando todavía sea posible [Antúnez, SEN, 2009].

Se ha de tener en cuenta dentro de este apartado la iatrogenia farmacológica, no olvidemos que se trata de pacientes con polifarmacia y alto riesgo de interacciones y reacciones adversas, suponiendo estas la causa de ingreso hospitalario en un 10-30% de los ancianos. Se debe prestar especial importancia a las prescripciones potencialmente inadecuadas. Según estudios recientes la media de fármacos prescritos en pacientes ancianos que visitan los servicios de urgencia es de 3 nuevas prescripciones por visita. No olvidemos que los ancianos son más propclives a presentar reacciones adversas dados los cambios farmacocinéticos, farmacodinámicos y presencia de polifarmacia, así como la presencia de la EA que dificulta la adherencia. Se deben tener en cuenta a aquellos fármacos con actividad anticolinérgica, así como psicofármacos y aquellos que puedan facilitar la aparición de caídas [Robles, Neurología, 2014].

## Problemas agudos:

Los enfermos con EA moderada/grave presentan un aumento de riesgo de procesos infecciosos, especialmente respiratorios y urinarios. Dichas enfermedades se presentan de forma atípica con sintomatología de delirium, somnolencia, negativa a la ingesta, etc. dificultando su reconocimiento. **Entre las complicaciones asociadas sobresalen:**

- **Infecciones:** es una de las principales causas de hospitalización [Voisin, J Nutr Health Aging, 2010] y mortalidad en pacientes con EA. Es estos pacientes surgen dudas sobre la actitud terapéutica adecuada. En estos pacientes la terapia con antibióticos es muy efectiva en el tratamiento del episodio agudo, sin embargo, en EA grave, su eficacia es

limitada por la recurrencia de las infecciones y la irreversibilidad de los factores causantes (disfagia, incontinencia, deterioro funcional severo). La aparición de complicaciones infecciosas es un factor pronóstico, algunos estudios muestran cifras de mortalidad de 46.7% a los 6 meses de padecer una infección respiratoria y de 45% a los meses de presentar episodios febriles. En otros estudios se observó que hasta un 40% de los pacientes con EA grave recibieron tratamiento parenteral las 2 semanas previas a su fallecimiento. Existen dudas sobre el beneficio de los tratamientos antibióticos sobre la supervivencia en pacientes con EA grave vs un abordaje centrado en el control de síntomas.

- **Delirium:** es otra complicación frecuente en pacientes ancianos y especialmente en pacientes con EA en fases moderadas a graves. Su diagnóstico, ya difícil por se, es aún más complicado en pacientes con demencia. Es crucial el correcto diagnóstico, así como la identificación y corrección de todos aquellos factores precipitantes, generalmente multifactorial. En aquellos casos que presentan sintomatología muy disruptiva y en los que han fallado las medidas no farmacológicas no habrá más remedio de recurrir al tratamiento farmacológico, aún hoy, el tratamiento de elección son los neurolépticos a dosis lo más bajas posibles y con la menor duración posible [MS, MICIU, 2010].

## 4.6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES:

El manejo del paciente mayor con EA en fases moderadas y graves supone un reto complejo que exige un enfoque integral y multidisciplinar. Estos pacientes presentan alta dependencia, numerosas comorbilidades y un entorno con importantes necesidades de apoyo.

A continuación, se resumen los principales puntos a considerar en el abordaje de estos pacientes:

- La EA en fases moderadas y graves requiere una **VGI que contemple no solo aspectos médicos, sino también funcionales, cognitivos, sociales y afectivos**, permitiendo diseñar un plan de cuidados individualizado y adaptado a la situación del paciente.
- Es **esencial involucrar a un equipo multidisciplinar** compuesto por profesionales de diferentes áreas (medicina, enfermería, trabajo social, fisioterapia, terapia ocupacional, psicología, etc.), así como integrar activamente a la familia y/o cuidadores en el proceso asistencial.
- La **multimorbilidad es altamente prevalente en estos pacientes, por lo que se debe evitar una actitud nihilista en su tratamiento**. Es fundamental adaptar las guías clínicas existentes a este contexto específico, priorizando siempre el equilibrio entre riesgo y beneficio.
- Se recomienda **revisar y ajustar periódicamente la medicación**, aplicando criterios como BEERS o STOPP-START, especialmente en situaciones de fragilidad avanzada, para reducir la iatrogenia y mejorar la calidad de vida.
- En relación con el entorno, es **clave contar con una infraestructura adecuada** (centros

de día, unidades especializadas, residencias adaptadas) que permita garantizar seguridad, estimulación y atención continua, además de facilitar el descanso y apoyo a las familias.

- La **formación y acompañamiento del cuidador** deben ser pilares fundamentales, ya que su bienestar impacta directamente en la calidad de los cuidados brindados y en la estabilidad emocional del paciente.
- La aparición de **complicaciones agudas** como infecciones o delirium exige un **diagnóstico precoz y una valoración cuidadosa** de los riesgos y beneficios del tratamiento activo frente a un enfoque centrado en el control de síntomas.

## BIBLIOGRAFIA

- Alzheimer's Association. Alzheimer's disease: Multiple chronic conditions. Alzheimer's Association; 2022.
- Antúnez Almagro C, Hernández I, Morera Guitart J, Molinuevo JL, Peña-Casanova J. Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones. SEN, Barcelona, 2009.
- Arriola Manchola, E, Fernández Viadero, C. Demencia severa, avanzada y cuidados paliativos. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG), 2012.
- Avitan I, Halperin Y, Saha T, Bloch N, Atrahimovich D, Polis B, Samson AO, Braitbard O. Towards a Consensus on Alzheimer's Disease Comorbidity? *J Clin Med.* 2021 Sep 24;10(19):4360.
- Ayuso Blanco T, Ederra Miranda MJ, Manubens Bertrán JM, Nuin Villanueva MA, Villar Casado D, Zubicoa Ventura, J. Abordaje de la demencia. Guía de actuación en la coordinación Atención Primaria-Neurología. Gobierno de Navarra, 2008.
- Borders JC, Blanke S, Johnson S, Gilmore-Bykovskyi A, Rogus-Pulia N. Efficacy of Mealtime Interventions for Malnutrition and Oral Intake in Persons With Dementia: A Systematic Review. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2020 Oct-Dec;34(4):366-379.
- Bunn F, Goodman C, Jones PR, Russell B, Trivedi D, Sinclair A, Bayer A, Rait G, Rycroft-Malone J, Burton C. Managing diabetes in people with dementia: a realist review. *Health Technol Assess.* 2017 Dec;21(75):1-140.
- Church S, Rogers E, Rockwood K, Theou O. A scoping review of the Clinical Frailty Scale. *BMC Geriatr.* 2020 Oct 7;20(1):393.
- Davies N, Barrado-Martín Y, Vickerstaff V, Rait G, Fukui A, Candy B, Smith CH, Manthorpe J, Moore KJ, Sampson EL. Enteral tube feeding for people with severe dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021.
- Ezkurdia A, Ramírez MJ, Solas M. Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: A Focus on Insulin Resistance. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 22;24(5):4354.
- Fundación Reina Sofía. Cuidados continuados en Atención Primaria a personas con enfermedad de Alzheimer. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología, 2013.
- Fundación Reina Sofía. Guía práctica para profesionales que trabajan con enfermos de Alzheimer. Madrid: Fundación Reina Sofía, 2012.
- Hukins D, Macleod U, Boland JW. Identifying potentially inappropriate prescribing in older people with dementia: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019 Apr;75(4):467-481.
- Güner M, Baş AO, Ceylan S, Kahyaoğlu Z, Çötelî S, Ünsal P, Çavuşoğlu Ç, Özsürekci C, Doğu BB, Cankurtaran M, Halil MG. Dysphagia is closely related to frailty in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *BMC Geriatr.* 2023 May 17;23(1):304.
- López Mongil R, López Tiego A, Castrodeza Sanz FJ, Tamames Gómez S, León Colombo T. Pre-

- valencia de demencia en pacientes institucionalizados: estudio RESYDEM. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2009;44(1):5-11.
- Manabe T, Fujikura Y, Mizukami K, Akatsu H, Kudo K. Pneumonia-associated death in patients with dementia: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2019 Mar 14;14(3):e0213825.
  - Min JY, Ha SW, Yang SH, Kang MJ, Jeong DE, Min KB, Kim B. Chronic Status of Serum Albumin and Cognitive Function: A Retrospective Cohort Study. J Clin Med. 2022 Feb 3;11(3):822.
  - Ministerio de Sanidad, Política social e Igualdad. Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a las Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación, 2010.
  - Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía práctica de la enfermedad de Alzheimer. Madrid: Instituto Nacional de la Salud, 1996.
  - Muñiz R, López-Alvarez J, Agüera-Ortiz L, Perea L, Olazarán J. Syndrome-Based Prescription to Optimize Psychotropics: Are CHROME Criteria a Game Changer? Front Psychiatry. 2021 Apr 22;12:662228.
  - Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. Neurología. 2017;32(8):523-532.
  - O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, Denkinger M, Beuscart JB, Onder G, Gudmundsson A, Cruz-Jentoft AJ, Knol W, Bahat G, van der Velde N, Petrovic M, Curtin D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. Eur Geriatr Med. 2023 Aug;14(4):625-632.
  - Rahman AA, Michaud J, Dell'Aniello S, Moodie EEM, Brophy JM, Durand M, Guertin JR, Boivin JF, Renoux C. Oral Anticoagulants and the Risk of Dementia in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Population-Based Cohort Study. Neurology. 2023 Mar 21;100(12):e1309-e1320.
  - Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, et al. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. Am J Psychiatry. 1982;139:1136-1139.
  - Robles Bayón F, Gude Sampedro F. Prescripciones inconvenientes en el tratamiento del paciente con deterioro cognitivo. Neurología. 2014;29(9):523-532.
  - Rubenstein LZ. Geriatric assessment: an overview of its impacts. Clin Geriatr Med. 1987 Feb;3(1):1-15.
  - Servicio Canario de la Salud. Manual de actuación en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Gobierno de Canarias, 2011.
  - Sociedad Española de Enfermería Geriátrica y Gerontológica (SEEGG). Guía de cuidados enfermeros a pacientes de Alzheimer y otros Síndromes Demenciales y a sus cuidadoras. Málaga: SEEGG, 2007.
  - UK Government (GOV UK). Research and analysis. Dementia: comorbidities in patients – data briefing. GOV UK. 2019.
  - Voisin T, Andrieu S, Cantet C, Vellas B. Predictive Factors of Hospitalizations in Alzheimer's Disease: A Two-Year Prospective Study in 686 Patients of the REAL.FR Study. J Nutr Health Aging. 2010;14(4):288-291.
  - Wee J, Sukudom S, Bhat S, Marklund M, Peiris NJ, Hoyos CM, Patel S, Naismith SL, Dwivedi G, Misra A. The relationship between midlife dyslipidemia and lifetime incidence of dementia: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. Alzheimers Dement (Amst). 2023 Mar 8;15(1):e12395.
  - Zuliani G, Cavalieri M, Galvani M, Volpato S, Cherubini A, Bandinelli S, Corsi AM, Lauretani F, Guralnik JM, Fellin R, Ferrucci L. Relationship between low levels of high-density lipoprotein cholesterol and dementia in the elderly. The InChianti study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2010 May;65(5):559-64.



**TEMA 5**

# **RUTA ASISTENCIAL MULTIDISCIPLINAR**

**Autores: Dr. Antonio Sánchez Soblechero, Dra. Carmen  
Terrón Cuadrado y Dr. José Antonio Medina Gámez**

# 5

## Ruta asistencial multidisciplinar

**Autores: Dr. Antonio Sánchez Soblechero, Dra. Carmen Terrón Cuadrado y Dr. José Antonio Medina Gámez**

### 5.1 MODELOS DE ATENCIÓN INTEGRADA

El reto demográfico que plantea el envejecimiento poblacional de las próximas décadas y la atención a los procesos neurodegenerativos, especialmente las demencias, no tiene precedentes. Estos cambios próximos hacen que las políticas de atención a las demencias deban ser consideradas como una prioridad. Los recursos públicos para atender estas enfermedades deben estar bien dotados, planificados y coordinados.

Esta dirección de trabajo la marcó la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2016 con la publicación del Plan de Acción Global en Salud Pública como respuesta a la demencia, en que insta a los estados miembros a crear respuestas nacionales para su aplicación: “elaborar, fortalecer, y aplicar estrategias políticas, planes o marcas de ámbito nacional o subnacional sobre el tema de la demencia” [OMS, 2016]. La Unión Europea, en la misma línea, en una Declaración del Parlamento Europeo de 2010 solicitó el reconocimiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) como prioridad en materia de salud pública europea y el desarrollo de un plan de acción [Parlamento Europeo, 2010]. En nuestro país, se aprobó en 2017 una proposición no de Ley en la que el Congreso instaba al gobierno a establecer una política de estado de EA y otras demencias en coordinación con las comunidades autónomas (CCAA). Poco después, en 2019 se publica el Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023) [Grupo Estatal de Demencias, MS, 2019]. Dos de los objetivos de este plan es mejorar el diagnóstico precoz e involucrar a todos los agentes y conjunto de la sociedad en la respuesta hacia los retos que plantea el abordaje integral de la enfermedad, eliminando situaciones de rechazo, exclusión y estigmatización.

Este Plan de Atención Integral (PAI) plantea 4 ejes transversales de actuación. El eje 2 se centra

en la persona con EA en el centro de la atención social y sanitaria: prevención, diagnóstico y tratamiento. Sobre este eje, se plantean varios aspectos fundamentales:

- Potenciar el diagnóstico temprano, certero mediante la modernización de actitudes, técnicas y procesos involucrados.
- Promover la práctica clínica basada en la evidencia científica actual disponible.
- Avanzar en un abordaje de apoyo y atención coordinada social y sanitaria en torno a la persona, especializado y adaptado a sus necesidades en cada fase de la enfermedad, basado en la comunidad y que potencie su participación y autodeterminación.
- Con respecto al diagnóstico, nos encontramos con dos problemas fundamentales: reducir el retraso en su realización y mejorar la capacidad para llevarlo a cabo. Para ello, el PAI prioriza el desarrollo de protocolos específicos de valoración diagnóstica actualizados y adaptados a cada fase de la enfermedad, priorizando:
- Desarrollar equipos multidisciplinares de EA que integren profesionales del ámbito sanitario y social, incorporando figuras como un enfermero/a gestor/a del caso, que ejercen funciones de coordinación.
- Elaborar protocolos de diagnóstico, incorporando una entrevista clínica sobre síntomas cognitivos y funcionales, una evaluación cognitiva de cribado, e incorporando de manera individualizada y bajo indicación de Atención Especializada (AE), las pruebas complementarias que han demostrado utilidad en el diagnóstico etiológico en fases precoces (tomografía por emisión de positrones, PET, amiloide y biomarcadores de líquido cefalorraquídeo, LCR), así como una evaluación neuropsicológica reglada.
- Incorporar a la valoración diagnóstica integral la evaluación de trabajo social desde el momento del diagnóstico.
- Promover y potenciar las evaluaciones periódicas de seguimiento.

En 2017 se publicó la Estrategia Nacional de Enfermedades Neurodegenerativas [Rodríguez, MS, 2016], un instrumento paraguas que, englobando enfermedades muy diferentes, proporcionaba un marco de referencia en el conjunto del sistema sanitario con el objetivo de mejorar la calidad de vida de las personas afectadas, promoviendo políticas de equidad en la asistencia sanitaria y buscando la garantía de una atención integral de calidad, basada en la mejor evidencia científica hasta el momento. Uno de sus objetivos el desarrollo de programas de información y sensibilización de profesionales sanitarios para la detección precoz de signos y síntomas de enfermedades neurodegenerativas y el establecimiento de criterios y procesos ágiles de derivación a Atención Hospitalaria (AH) desde Atención Primaria (AP).

El modelo de atención integral a la persona y a su entorno cuidador/familiar es un pilar fundamental de estos planes. Es una herramienta indispensable para cubrir y dar respuesta a todas las necesidades a lo largo de las diferentes fases de la enfermedad. Las personas con demencia precisan de la atención sanitaria de los diferentes niveles asistenciales y la de los servicios sociales. Por ello, se requiere la definición e implantación de programas integrales que impliquen de manera transversal a ambos sistemas de atención. Este tipo de evaluación permite la asignación de recursos adecuados y necesarios en cada momento de la enfermedad y, en nuestro país, está incluida tanto en la Estrategia Nacional de Enfermedades Neurodegenerativas como en la Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad [Ferrer, MS, 2012; Rodríguez, MS, 2016].

En España en 2022, el 44% de las CCAA indicaron que disponían de estos Planes Integrales de Atención (PIA) para EA y otras demencias, mientras que no estaba disponible en las 11 CCAA restantes. Por otro lado, de entre todas las enfermedades neurodegenerativas, la EA presentaba un mayor número de comunidades con PIA específicos y en los que existe una implantación de éstos en el 80-100% en los Departamentos de Salud (áreas/zonas de salud) [Prieto, MS, 2023]. Solamente una CCAA contaba con recursos de atención sanitaria y social conjunta al paciente, incluyendo evaluaciones integrales y el 39% de las CCAA poseen mecanismos de comunicación entre los profesionales de AH y equipos de AP para la correcta atención y ágil resolución de los casos complejos.

Revisando la situación actual de las diferentes estrategias y planes de atención a la EA y otras demencias en nuestro país, debemos destacar la falta de actualización en muchos casos, siendo planes con una antigüedad de más de 15 años. En este período se ha producido un cambio conceptual en la EA de la mano del avance en el conocimiento de la fisiopatología de la misma. En algunos planes más actualizados, se contemplan estos cambios, con la inclusión de la realización de biomarcadores para el diagnóstico etiológico en fases más tempranas de la enfermedad, como ejemplo, se incluye en el Plan de Atención Sanitaria elaborado en Cataluña (PLADEMCAT) [Bullich, Gen Cat, 2022]. Los planes publicados destacan la **necesidad de una atención centrada en la persona, alrededor de la cual se desarrollarán los diferentes niveles asistenciales**, que incluyen la atención al entorno cuidador/familiar. Esta atención se desarrollará desde la prevención hasta el final de la vida, incluyendo todas las fases de la enfermedad y con especial cuidado a las situaciones de crisis. Esto incluye profesionales sanitarios (medicina, enfermería, trabajador social) en todos los niveles asistenciales (AP, Neurología, Geriatría).

## 5.2 COORDINACIÓN ENTRE ESPECIALISTAS. PAPEL DE NEUROLOGÍA.

El Plan Integral de Alzheimer establecía las líneas de actuación con el fin de mejorar el diagnóstico de los pacientes con EA y otras demencias, para alcanzar estándares de calidad en cuanto a la reducción de tiempos de derivación, tiempo de realización de pruebas complementarias y tiempo máximo para el diagnóstico. De ellas, destacamos como relevante para las fases moderadas/graves de la demencia [Grupo Estatal de Demencias, MS, 2019]:

- Definir y desarrollar los criterios que han de cumplir estos equipos específicos multidisciplinares de EA y otras demencias en cuanto a su composición, funciones, disponibilidad y accesibilidad de medios diagnósticos, actividad docente y de investigación.
- Diseñar, de acuerdo con la Estrategia Nacional de Enfermedades Neurodegenerativas, protocolos de evaluación diagnóstica para la AP y AH que incorporen criterios claros de indicación de pruebas diagnósticas y necesidad de derivación a la atención especializada o superespecializada.
- Agilizar la coordinación entre niveles asistenciales para evitar duplicidades y reducir los

- tiempos de espera y garantizar la consecución de un diagnóstico en un plazo no superior a 6 meses. Facilitar el acceso del profesional de la AP a las pruebas básicas de analítica de cribado y neuroimagen (Tomografía Axial Computarizada, TAC).
- Unificar la terminología en el diagnóstico de la enfermedad (unificación de la codificación en las historias clínicas).
  - Reconocer, definir y afianzar el papel de los profesionales de la neuropsicología en las terapias no farmacológicas y seguimiento.

Los planes y estrategias de atención a la EA y otras demencias de las diferentes CCAA, coinciden con las recomendaciones actuales en cuanto a establecer la sospecha diagnóstica en el ámbito comunitario, al ser los profesionales más cercanos y con mayor contacto con la ciudadanía. En este nivel de AP, se debe realizar un diagnóstico de sospecha de deterioro cognitivo avalado por un test de cribado, con instrumentos adecuados tanto cognitivos como funcionales, complementarios a la entrevista clínica. Antes de la derivación a Atención Especializada (AE) se recomienda la realización de una analítica de cribado con el fin de descartar causas secundarias. En algunos de los planes de las CCAA se plantea la indicación de una prueba de neuroimagen estructural, tal como señala el Plan Integral de Alzheimer, siempre que no demore excesivamente la derivación. Es en este nivel asistencial donde se recomienda establecer un diagnóstico social para facilitar la información, asesoramiento, orientación del plan de intervención, recursos y servicios, tanto a la persona como a su entorno de cuidador/familia [Bullich, Gen Cat, 2022]. **El establecimiento de protocolos estandarizados de derivación de pacientes desde AP a Neurología y/o Geriatría, promueve la mejora en el diagnóstico precoz** de las enfermedades neurodegenerativas, evitando un inicio tardío de las medidas terapéuticas, relacionándose con una mayor esperanza de vida y calidad de vida en estos pacientes [Prieto, MS, 2023].

Los mecanismos de comunicación entre AP y AH pueden incluir historias clínicas compartidas, recursos que permitan la comunicación a distancia y coordinación de los diferentes niveles asistenciales [Prieto, MS, 2023].

Por otro lado, la atención a estas enfermedades precisa una coordinación hospitalaria, social y con AP, por lo que es fundamental el establecimiento de un perfil sanitario profesional de la enfermería gestora del caso. Actualmente hay un consenso global acerca de la necesidad de reorientar la atención sanitaria hacia un modelo más integral que garantice su efectividad en la continuidad de la atención, en la diversificación de servicios y la orientación de estos hacia la persona [Morales, Enferm Clin, 2014]. La complejidad de las personas con enfermedades crónicas, como la demencia, tiene que ver con la pérdida de funcionalidad y la espiral de contactos con los servicios de salud, fragmentados y descoordinados, donde pacientes y familiares no saben qué hacer y se sienten desbordados por el laberinto de personas, entornos e intervenciones, a los que hay que añadir la presencia de determinantes socioeconómicos, que multiplican esta percepción de complejidad [Morales, Enferm Clin, 2014]. Es en este contexto, donde aparece el perfil de enfermería gestora del caso, que ejerce de nexo de unión entre los diferentes ámbitos de atención sociosanitaria implicados en la atención y cuidados del paciente, coordinando la relación entre ellos, ofreciendo apoyo, orientación y cercanía y ayudando a organizar los recursos de manera eficiente, promoviendo una óptima atención integral.

En España en 2022, el 72% de las CCAA poseían una vía especial de derivación de pacientes desde AP a Neurología, solo 7 de las CCAA poseen gestores de casos en el 70-100% de la AH. La coordinación de recursos está disponible en el 70% del territorio nacional, con los datos disponibles a 2022 [Prieto, MS, 2023].

No existe consenso en los diferentes planes de atención a la demencia en España en cuanto a los criterios de derivación desde AP a AE. En su mayoría recomiendan la derivación de casos dudosos, de inicio precoz (menores de 65 años) o casos familiares, casos de inicio rápidamente progresivo o para la confirmación de diagnóstico; pero no se especifica el manejo en casos de EA moderada o grave. En algunos PAI se establecen criterios de derivación con prioridad (normal, preferente o urgente), así como criterios de consulta no presencial a Neurología o el alta por parte de este servicio [Albertí, IB-SALUT, 2018]. Específicamente en el PLADECAT se establece el criterio de derivación de personas con deterioro cognitivo leve en las que se han descartado causas secundarias y para la realización de una evaluación neuropsicológica que permita cuantificar y tipificar el deterioro cognitivo [Bullrich, Gen Cat, 2022]. En este mismo plan, al igual que en otros, no se contempla específicamente la derivación de personas con pluripatología o mal estado funcional de base; así como, pacientes con estadios moderados o graves de la enfermedad.

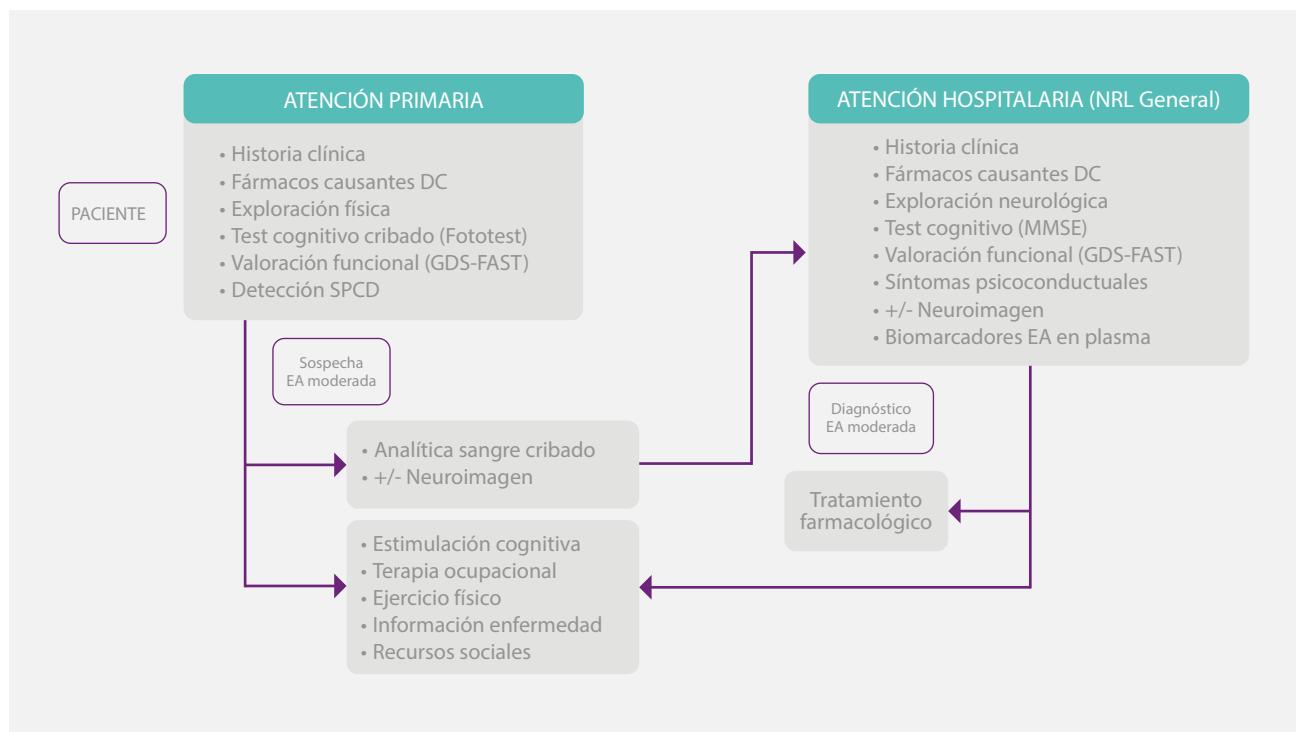
El papel de la AE y AH por parte de Neurología se inicia con el proceso de diagnóstico etiológico específico mediante las pruebas complementarias que se consideren necesarias, incluyendo la realización de biomarcadores en función de las guías de práctica clínica actual. Serán los responsables de la elaboración y control del plan terapéutico específico, así como de la transmisión del diagnóstico respetando al máximo los derechos del paciente. En este momento se llama la atención en los PAI a la información de las opciones legales y asistenciales, así como la planificación anticipada de cuidados, toma de decisiones compartidas y voluntades anticipadas. **En la mayor parte de los PAI se recomienda el seguimiento compartido entre las diferentes especialidades involucradas (Neurología, AP, Geriatría y Psiquiatría)**, especialmente en aquellas situaciones de mayor complejidad como el control de los síntomas conductuales, proporcionando una respuesta lo más rápida posible cuando sea requerido. Se recomienda la realización de consultas no presenciales para facilitar el máximo apoyo a AP. Solamente en casos determinados, de gran complejidad diagnóstica o en patologías de muy baja prevalencia, puede ser precisa la valoración en unidades de demencia. Se contempla también los criterios de valoración de estudios genéticos en aquellos pacientes que cumplan con las recomendaciones establecidas en la actualidad, para su realización en unidades especializadas. En aquellas áreas sanitarias en las que no se disponga de unidades de demencia, el neurólogo sería el profesional que asumiría el seguimiento especializado de los pacientes con EA moderada-grave, en coordinación con AP.

El papel de los equipos de AP incluye el seguimiento periódico durante toda la enfermedad, con especial atención al control de comorbilidades; prevención, detección y tratamiento precoz de los síntomas conductuales y, cuando sea necesario, instauración de programas de Atención Domiciliaria. La AP es el nicho perfecto para el manejo diagnóstico-terapéutico inicial de otras patologías que puedan acontecer en cada paciente, y con posibilidad de derivación al

ámbito hospitalario (Geriatría u otros especialistas) si resultan de mayor complejidad. Gracias a la continuidad asistencial promovida desde la atención en la comunidad, se debe aconsejar individualmente a cada paciente y al cuidador, la integración en su vida diaria de terapias no farmacológicas y consejos de promoción de la salud, acceso a recursos sociales o ayuda al propio cuidador.

Los PAI incluyen, en algunos casos, la definición de la organización de la atención al paciente con EA y otras demencias en los centros residenciales. Se promueve la organización homogénea de la atención sanitaria, proporcionando una continuidad asistencial con los servicios correspondientes del hospital de referencia, organizando las derivaciones a especialistas, con sistemas de consultoría y con asignación de un equipo único de profesionales en su centro de salud de referencia [Lama Herrera, JA, 2023].

**Figura 6. Algoritmo para el diagnóstico y enfoque de la EA desde AP y AH. Elaboración propia**



DC: deterioro cognitivo; EA: enfermedad de Alzheimer; NRL: neurólogo; MMSE: Minimental State Examination; SPCD: síntomas psicológicos y conductuales secundarios a demencia; GDS-FAST: Global Deterioration Scale-Functional Assessment Staging.

## 5.3 HERRAMIENTAS DE EVALUACIÓN DEL PACIENTE A CORTO Y A LARGO PLAZO

Como se introdujo en el capítulo 1, existen varias herramientas para poder medir el grado de afectación cognitiva, conductual y funcional en un paciente con EA en estadio moderado o grave, la mayoría de ellas por separado.

Para evaluar la cognición, la más utilizada es el MMSE (del inglés, *Mini-Mental State Examination*) [Folstein, J Psychiatr Res, 1975], mientras que para el estadiado se emplean en la práctica clínica habitual las escalas GDS (del inglés, *Global Deterioration Scale*) [Reisberg, Am J Psychia-

try, 1982], FAST (del inglés, *Functional Assessment Staging*) [Sclan, Int Psychogeriatr, 1192] y CDR (del inglés, *Clinical Dementia Rating*) [Morris, Neurology, 1993].

La dificultad en buscar la escala ideal para pacientes con EA moderada radica en encontrar una herramienta que permita de manera rápida, barata, accesible a todos perfiles de pacientes (incluyendo nivel de estudios, deficiencias auditivas o visuales, etc.), reproducible en distintos entornos, que permita monitorizar la evolución de la enfermedad en el ámbito de la cognición, funcionalidad y síntomas conductuales, y que además esté validada al castellano. Más allá de disponer de una evaluación neuropsicológica formal, difícilmente aplicable, como cribado en este perfil de pacientes con demencia moderada o grave, estamos lejos de disponer ninguna escala práctica, que permita evaluar todo en su conjunto. Además, en pacientes con EA grave, no podemos olvidarnos del cuidador y de su familia. Es imprescindible evaluar la situación personal y familiar, social y económica, la adaptabilidad del entorno, la carga del cuidador (preferiblemente con instrumentos estandarizados como la escala Zarit, por ejemplo) y la planificación del futuro que desea cada paciente.

No existe un test cognitivo de cribado dirigido específicamente al diagnóstico de EA en fase moderada. **En la valoración cognitiva inicial, y también en el seguimiento a largo plazo, la herramienta más utilizada en el mundo y también en nuestro país, es el MMSE**, validado en el año 2001 [Blesa, Neuropsychologia, 2001]. Si bien es criticado por su escasa capacidad de detectar deterioro cognitivo leve (DCL), la influencia de variables socioeducativas, o por no valorar correctamente funciones ejecutivas [Carnero, Neurología, 2014]. Su amplio uso durante las últimas décadas en la evaluación de pacientes con demencia por EA y la elevada sensibilidad al cambio en fases moderadas de la enfermedad, debido a su mayor representación de la orientación y el lenguaje, lo hace especialmente útil para monitorizar la evolución a largo plazo en estos pacientes, particularmente en formas típicas de la enfermedad [Olazarán, Neurología, 2016]. Aunque con un uso menos extendido, existe una versión validada al castellano para formas graves de la enfermedad denominado SMMSE (del inglés, *Severe Mini-Mental State Examination*) [Buiza, Rev Esp Geriatr Gerontol, 2011]. La escala SIB (del inglés, *Severe Impairment Battery*) en su formato reducido (aplicación en 10-15 minutos) y validada al castellano, puede ser otra herramienta útil para evaluar a pacientes con demencia por EA en estado grave [Cruz, Rev Neurol, 2015].

El Fototest, también permite el diagnóstico y seguimiento de pacientes con EA moderada, es ampliamente utilizado en nuestro país y cuenta con la ventaja de su aplicabilidad en analfabetos [Carnero, Neurología, 2007]. Por el escaso tiempo requerido en su aplicación (menos de 5 minutos), parece ideal como cribado y seguimiento en AP o en una consulta de Neurología general [Carnero, Neurología, 2022]. También existen cuestionarios breves para el informador, que han sido empleados en pacientes con demencia en estadios moderados, y que permiten obtener una información complementaria a los test cognitivos aplicados al paciente, como AD-8 (del inglés, *Alzheimer Disease 8*) [Carnero, Neurología, 2013] y el FAQ (del inglés, *Functional Activities Questionnaire*) [Olazarán, Neurología, 2005]. Sin embargo, dada la tendencia en los últimos años de llevar a cabo un diagnóstico precoz de la EA, ya sea en fases de deterioro cognitivo o demencia leve, otros test cognitivos breves validados al castellano que permiten la detección de EA, como el MIS [Pérez, Rev Neurol, 2005], el Eurotest [Carnero, BMC Neurol,

2006] o el ACE-III (del inglés, *Addenbrooke's Cognitive Examination III*) [Matías, Neurología, 2015], incluyen pocos pacientes con fases moderadas de la enfermedad.

Para valorar la funcionalidad en pacientes con EA moderada o grave, se debe tener en cuenta que la comorbilidad que sufren puede ocasionar un empeoramiento de su grado de dependencia, por lo que entran en juego escalas gerontológicas de fragilidad. El índice de Barthel, aunque ampliamente utilizado en pacientes geriátricos, puede conllevar a una malinterpretación de los resultados totales en pacientes con EA moderada, dado que los aspectos motores se suelen mantener relativamente intactos hasta fases graves de la enfermedad [Yi, *Front Psychiatry*, 2020]. La escala GDS [Reisberg, *Am J Psychiatry*, 1982] y su combinación con la escala FAST [Sclan, *Int Psychogeriatr*, 1992], serían las de elección en EA moderada, dado que permite de manera estandarizada y comparable por cualquier otro profesional, medir el grado de afectación cognitiva y funcional. De hecho, la escala FAST, permite graduar los estados graves (GDS 6 y 7) en 5 (a, b, c, d, e) y 6 (a, b, c, d, e, f) subapartados respectivamente, lo que permite describir al detalle la situación de cada paciente y a lo largo de su enfermedad, y además tienen correlación con la puntuación en el MMSE [Voisin, *Drugs Aging*, 2009; Marcel, *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2011]. La escala IDDD (del inglés, *Interview for Deterioration in Daily Living in Dementia*) también está validada al castellano, y puede ser utilizada para valorar el grado de funcionalidad en EA moderada [Böhm, *Int Psychogeriatr*, 1998].

A día de hoy, no se ha desarrollado ninguna escala específica para la valoración de los síntomas psicológicos y conductuales secundarios a demencia (SPCD), que suelen florecer en etapas graves de la enfermedad y que ocasionan tanta dificultad en el manejo y sufrimiento a los familiares. Además, tampoco están integrados con otras escalas que permitan la valoración global del paciente. El NPI (del inglés, *Neuropsychiatric Inventory*) en castellano es la herramienta de la que disponemos para la valoración de estos síntomas tanto para pacientes con EA leve como moderada [Boada, Neurología, 2002]. Existe otra adaptación para pacientes que viven en centros residenciales, que todavía no se ha traducido al castellano [Cummings, *Neurology*, 1994].

Para la valoración de la depresión, se puede utilizar la escala geriátrica de depresión de 15 ítems (GDS-15, por sus siglas en inglés), que está adaptada al castellano para el diagnóstico de depresión en pacientes con EA leve y moderada [Lucas, *Int Psychogeriatr*, 2012]. Asimismo, la escala de Cornell para Depresión en Demencia es un instrumento específico para evaluar sintomatología depresiva en personas con demencia. Mediante una entrevista semiestructurada recoge la percepción del familiar y del paciente, por lo que es útil aún en fases graves de la enfermedad y permite una mayor precisión y confiabilidad en la identificación de los síntomas [Alexopoulos, *Biol Psychiatry*, 1988]. También existe una versión española de la escala [Pujol, *Rev Neurol*, 2011].

Como conclusión, existen pocos test diseñados específicamente para fases moderadas o graves de la enfermedad y no existe una herramienta que úne una valoración cognitiva, funcional, y conductual de manera conjunta y práctica, pero se pueden combinar varias de ellas para poder evaluar al paciente de manera integral. Para el diagnóstico y seguimiento cognitivo, el MMSE es la herramienta más empleada, y proponemos el Fototest para el cribado y situaciones en las que el tiempo sea limitado; para la valoración cognitivo-funcional, recomendamos la

escala GDS-FAST; y para una valoración de la presencia de SPCD, la escala NPI o la de GDS-15, ambas validadas al castellano.

## 5.4 SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO DE LAS COMORBILIDADES ASOCIADAS

La mayoría de las guías consensuan que el seguimiento fundamental de pacientes con EA moderada debe recaer en AP [Abellán, MICI, 2011; Alom, SVN, 2006; Arrieta, JCyL, 2007; Arrieta, JCyL, 2012; Castellanos, JuntaEx, 2007; Cousido, JA, 2002; Manzano, SEN, 2018; Viñuela, SAN, 2019]. Su función será identificar las patologías y descompensaciones del paciente y manejarlas en la medida de las posibilidades, o bien derivar a AH. Principalmente se pueden dividir en enfermedades previas al diagnóstico de EA, y otras que se diagnostiquen tras la misma. Esto incluye factores de riesgo vascular, patologías sistémicas o situaciones que puedan favorecer descompensaciones, como infecciones o caídas. En la mayoría de los casos, los pacientes con EA moderada sufren de otras comorbilidades, que aumentan su fragilidad y cuyo tratamiento precoz es fundamental para no ensombrecer el pronóstico (en el capítulo 4 se amplía la valoración de estos aspectos).

Además del tratamiento de comorbilidades, desde la AP se pueden promover medidas no farmacológicas que mejoran la calidad de vida y el pronóstico de pacientes con EA moderada. Pueden ser de utilidad medidas de terapia ocupacional, estimulación cognitiva, activación de habilidades psicomotoras y sensoriales, modificación/ adaptación del hogar, consejos a las personas cuidadoras, y entrenamiento en las actividades de la vida diaria (AVD) (comer, asearse, vestirse, caminar o emplear escaleras) [Ávila, Health Soc Care Community, 2018] o medidas de fomento de actividad física (ejercicio aeróbico regular según posibilidades, bien sea aislado o combinado de forma multimodal con entrenamiento de fuerza y equilibrio) [Cámara, J Prev Alz Dis, 2022]. Desde AH se deben recomendar estas actividades, pero la coordinación se debería llevar a cabo desde un programa multidisciplinar en AP. Asimismo, es necesario unificar criterios en las distintas intervenciones no farmacológicas, en el número de sesiones y en los instrumentos utilizados para cuantificarlas [Amador, Gac Sanit, 2017]. Por último, la atención a la persona con enfermedad crónica dista de ser perfecta, ya que exige una transformación de la asistencia sanitaria que no se da actualmente y existe un amplio margen de mejora para el diagnóstico y la atención de este tipo de pacientes [Bengoa, Gac Sanit, 2015; Martínez, Rev Esp Geriatr Gerontol, 2018]. Todo esto conlleva que haya mucho trabajo por implementar en la asistencia a la cronicidad y comorbilidades de forma holística y multidisciplinar.

## 5.5 SOPORTE A LOS PACIENTES Y/O FAMILIARES/CUIDADORES

Las guías referentes de sociedades nacionales o regionales de Neurología son de aspecto muy técnico y especializado, no desarrollando en profundidad esta temática [Manzano, SEN, 2018; Viñuela, SAN, 2019] aunque se indica la utilidad de algunas terapias no farmacológicas (TNF),

tales como hábitos de vida, manejo de complicaciones o vigilancia de la salud. También se destaca esta visión en documentos más antiguos. En algunas de ellas, se menciona especialmente la relevancia en la atención integrada de personas con demencia, al valorar el binomio enfermo-cuidador [Abellán, MICI, 2011; Alom, SVN, 2006; Arrieta, JCyL, 2007; Arrieta, JCyL, 2012; Bullich, Gen Cat, 2022; Castellanos, JuntaEx, 2007; Cousido, JA, 2002; Lama, JA, 2023]. En otros artículos, se menciona al cuidador y su elevada carga de cuidados, así como su posible consideración en procesos o planes de atención integrada [Benke, J Alzheimers Dis, 2015; Garre, Int Psychogeriatr, 2016; Moreno, Gac Sanit, 2016; Voisin, Drugs Aging, 2009]. Sin embargo, en ningún documento se especifica el abordaje inicial o seguimiento que se debería hacer como apoyo al cuidador de una persona con EA moderada, ni a ella misma.

En general, la persona con EA será una persona especialmente vulnerable al maltrato físico, la privación de derechos y la desvalorización social. Por ello, se recomienda una paridad jurídica que garantice un uso adecuado de las preferencias del paciente y voluntades anticipadas. Por otra parte, **es fundamental asegurar una atención efectiva del cuidador**. Esta atención debe fomentar una relación recíproca entre sujetos, basada en el diálogo y el respeto. También se sugiere realizar una evaluación de la sobrecarga del cuidador mediante la escala Zarit, de cara a instaurar medidas acordes a la afectación del mismo. Asimismo, podría ser necesario realizar una valoración anticipada de la posible necesidad de institucionalización futura de la persona con EA por sobrecarga del cuidador o pérdida de soporte familiar de cara a ir gestionando las herramientas de asistencia social de forma efectiva. Finalmente, se requiere una adhesión solidaria de la sociedad, con el fin de evitar el negativismo moral y favorecer el reconocimiento social de la identidad, autonomía y libertad civil de la persona enferma [Buxó, Gac Sanit, 2014].

A pesar de la existencia de ayudas a las personas dependientes, la mayor parte del coste anual de la EA (71%) recae sobre las personas enfermas y sus familias [Soto, Gac Sanit, 2014]. Este hecho, unido al infradiagnóstico de la demencia, dificultan la adaptación del cuidador a la persona con EA, por lo que un mayor apoyo formal y unas intervenciones adaptadas a cada fase de evolución mejorarían dicho proceso [Moreno, Gac Sanit, 2016]. Es preciso cambiar la forma de manejo del binomio paciente-cuidador, y para ello, se debe dotar a la atención comunitaria de los recursos necesarios para ello.

## 5.6 RETOS

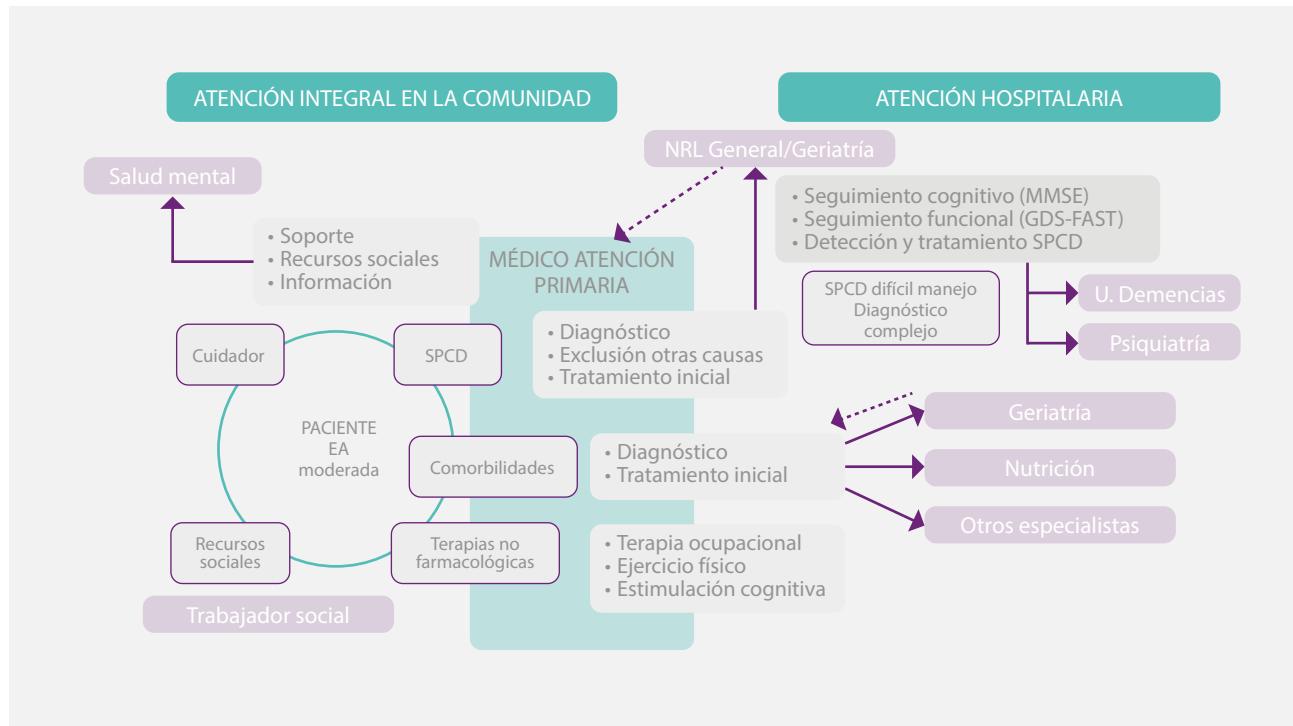
Los desafíos que implica el enfoque multidisciplinar de la EA moderada-grave pueden dividirse en tres bloques:

- Establecer una guía para el diagnóstico acertado y precoz de la demencia por EA moderada-grave independientemente del lugar donde residan, con los matices intrínsecos

a las características de cada medio.

- Favorecer el abordaje multidisciplinar de la atención a la persona con demencia y sus comorbilidades, y una relación recíproca entre AP y AH para el seguimiento.
- Crear un PAI al paciente con EA moderada, desde un punto de vista holístico.

**Figura 7.** Guía para el abordaje multidisciplinar del paciente con EA moderada. Elaboración propia.



EA: enfermedad de Alzheimer; NRL: neurólogo; MMSE: Minimental State Examination; SPCD: síntomas psicológicos y conductuales secundarios a demencia; GDS-FAST: Global Deterioration Scale-Functional Assessment Staging.

## 5.7. CONCLUSIONES/RECOMENDACIONES

Las recomendaciones basadas en lo expuesto a lo largo del capítulo son:

- **Crear un modelo de atención centrado en la persona** con demencia moderada/grave consensuado en todo el territorio nacional. Este modelo debe incluir protocolos de derivación y asistencia actualizados con la evidencia científica actual.
- Priorizar la **formación e información a la persona y al entorno cuidador**, incluyéndolos en el proceso de atención, diagnóstico y tratamiento, proporcionando información adecuada en cada fase de la enfermedad. Esta información debe incluir los recursos sociales disponibles en cada área sanitaria.
- **Diseñar herramientas certeras para el abordaje estructurado de un paciente** con demencia por EA desde el punto de vista cognitivo, funcional, conductual y social; y aplicable al ámbito de la AP y/o AH (Neurología General, Geriatría).

- Optimizar el acceso a la solicitud de pruebas complementarias de cribado desde AP, específicamente las pruebas de neuroimagen, previas a la derivación.
- Los protocolos diagnósticos en el nivel de AE deberán considerar la **realización de biomarcadores plasmáticos** en el momento en que estén disponibles y aprobados por la EMA, dada su precisión diagnóstica y favorable perfil de coste/beneficio.
- **reducir el tiempo de espera de derivación desde AP a AH**, mediante la implementación del modelo y protocolos referidos anteriormente y el incremento de recursos dirigidos a ellos.
- **Homogeneizar los sistemas informáticos** con historia clínica compartida entre AP y AH, dotando con los recursos informáticos pertinentes.
- **Promover la comunicación a distancia/virtual entre profesionales de distintos niveles** sanitarios y con centros residenciales, dotando de los recursos necesarios (tecnológicos, tiempo, etc.).
- El modelo de atención debe incluir **protocolos comunes para la detección precoz y manejo terapéutico** inicial de SPCD en pacientes con demencia.
- El seguimiento protocolizado del paciente con demencia moderada/grave debe **incluir tanto a la AP (medicina y enfermería), AH, Neurología o Geriatría** y debe plantear la **revisión periódica de la medicación y su deprescripción, si es necesario** (por ejemplo, en la valoración de comorbilidades que aplican en la prescripción o deprescripción de potenciadores de la cognición, por ejemplo).
- **Integrar un plan de acción para detección y tratamiento de comorbilidades** incluyendo distintas especialidades (AP, Neurología, Geriatría, Psiquiatría/Salud Mental para pacientes y cuidadores, Nutrición, Cuidados Paliativos) y especialistas (medicina, enfermería, fisioterapia, trabajo social, terapia ocupacional, psicología, etc.). Debe **ejercerse el papel de enfermería gestora del caso** desde el ámbito comunitario.
- **Fomentar** en el ámbito comunitario **terapias no farmacológicas** como el ejercicio físico, terapia ocupacional, programas de estimulación cognitiva, etc.; dotando de los recursos e infraestructuras necesarios para ello con equipos multidisciplinares que incluyan neuropsicólogos, terapeutas ocupacionales, logopedas, musicoterapeutas, etc.
- Crear **programas de ayuda social** valorando la dependencia y la necesidad de apoyo de las personas con deterioro cognitivo y/o sus cuidadores.

## BIBLIOGRAFIA

- Abellán Vidal MT, Agüera Ortiz L, Aguilar Barberá M, Alcolea Rodríguez DA, Almenar Monfort C, Amer Ferrer G, et al. Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a las Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación; 2011.
- Alberti Homar F, Amer Ferrer G, Carandell Jäger ME, Casquero Subías P, Cifre Socias A, Cordero Rosselló A, et al. Protocol de demència del Servei de Salut de les Illes Balears. Palma: Servei de Salut de les Illes Balears; 2018.
- Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biol Psychiatry*. 1988 Feb 1;23(3):271-84.
- Alom Poveda J, Baquero M, Catalá J, Díaz Marín C, Escudero Torrella J, Martínez Lozano MD, et al. Plan de asistencia integral a los pacientes con E. de Alzheimer y otras demencias (Comunidad Valenciana). Valencia: Sociedad Valenciana de Neurologí;2006.
- Amador- Marín B, Guerra-Martín MD. Eficacia de las intervenciones no farmacológicas en la calidad de vida de las personas cuidadoras de pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Gac Sanit*. 2016;30(3):201-207.
- Arrieta Antón E, García Gómez FJ, González Cerezo A, Guerrero Díaz MT, Jimenez Aleixandre P, Maín Pérez A, et al. Proceso asistencial integrado al paciente con demencia. Junta de Castilla y León; 2012.
- Arrieta Antón E, Fernández Pascual L, González Rodríguez V, Goñi Imizcoz M, Guerrero Díaz MT, López Merino P, et al. Guía de Atención al Paciente con Demencia en Atención Primaria. Junta de Castilla y León; 2007.
- Ávila A, De-Rosende-Celeiro I, Torres G, Vizcaíno M, Peralbo M, Durán M. Promoting functional independence in people with Alzheimer's disease: Outcomes of a homebased occupational therapy intervention in Spain. *Health Soc Care Community*. 2018;26:734-743.
- Bengoa Rentería R. El reto de la cronicidad en España: mejor transformar que racionar. *Gac Sanit*. 2015;29(5):323-325.
- Benke T, Sanin G, Lechner A, Dal-Bianco P, Ransmayr G, Uranüs M et al. Predictors of Patient Dependence in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015; 43: 443-449.
- Blesa R, Pujol M, Aguilar M, Santacruz P, Bertran-Serra I, Hernández G, et al. Clinical validity of the 'mini-mental state' for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia* 39 (2001) 1150-1157.
- Boada M, Cejudo JC, Tàrraga L, López OL, Kaufer D. Neuropsychiatric inventory questionnaire (NPI-Q): Spanish validation of an abridged form of the Neuropsychiatric Inventory (NPI). *Neurologia* 2002 Jun-Jul;17(6):317-23.
- Böhm P, Peá-Casanova J, Aguilar M, Hernández G, Sol JM, Blesa R. Clinical Validity and Utility of the Interview for Deterioration of Daily Living in Dementia for Spanish-Speaking Communities. *International Psychogeriatrics*, Vol. 10, No. 3, 1998, pp. 261-270.
- Buiza C, Navarro A, Díaz-Orueta U, González MF, Álaba J, Arriola E, et al. Short evaluation of cognitive state in advanced stages of dementia: preliminary results of the Spanish validation of the Severe Mini-Mental State Examination. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2011 May-Jun;46(3):131-8.
- Bullich Marín I, Cañabate González MP, Casablancas Figueras S, Cuevas Esteban J, Forné González S, Lladó Plarrumaní A, et al. Pla d'atenció sanitària a les persones amb deteriorament cognitiu lleu i demència de Catalunya (PLADEMCAT). Barcelona: Direcció General de Planificació en Salut. Departament de Salud, Generalitat de Catalunya; 2022.
- Buxó MJ, Casado M. Reflexiones bioéticas sobre el cuidado prematuro desencadenado por el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer. *Gac Sanit*. 2014;28(5):426-428.
- Cámara-Calmaestra R, Martínez-Amat A, Aibar-Almazán A, Hita-Contreras F, de Miguel Hernando N, Achalandabaso-Ochoa A. Effectiveness of Physical Exercise on Alzheimer's disease. A Systematic Review. *J Prev Alz Dis* 2022;4(9):601-616.
- Carnero-Pardo C, Gurpegui M, Sanchez-Cantalejo E, Frank A, Mola S, Barquero MS, et al. Diag-

- nostic accuracy of the Eurotest for dementia: A naturalistic, multicenter phase II study. *BMC Neurol.* 2006;6:15.
- Carnero Pardo C, Sáez-Zea C, Montiel Navarro L, del Saz P, Feria Vilar I, Pérez Navarro MJ, et al. Utilidad diagnóstica del Test de las Fotos (Fototest) en deterioro cognitivo y demencia. *Neurologia.* 2007;22:860–9.
  - Carnero-Pardo C, de la Vega Cotarelo R, López Alcalde S, Martos Aparicio C, Vilchez Carrillo R, Mora Gavilán, et al. Evaluación de la utilidad diagnóstica de la versión española del cuestionario al informador “AD8”. *Neurologia.* 2013 March ; 28(2): 88–94.
  - Carnero-Pardo C. Should the Mini-Mental State Examination be retired? *Neurología* 2014 Oct;29(8):473-81.
  - Carnero-Pardo C, Rego-García I, Mené-Llorente M, Alonso Ródenas M, Vílchez-Carrillo. Utilidad diagnóstica de tests cognitivos breves en el cribado de deterioro cognitivo. *Neurología* 37 (2022) 441–449.
  - Castellanos Pinedo F, Cid Gala M, Duque San Juan P, Martín Zurdo J, Toribio Felipe R. Plan integral de atención sociosanitaria al deterioro cognitivo en Extremadura (PIDEX). Junta de Extremadura; 2007.
  - Cousido Martínez-Conde S, Carnero Pardo C, Fernández Villamor R, Gil Néciga E, Gómez Salado MJ, González Andrés VL, et al. Proceso Asistencial Integrado Demencia. Junta de Andalucía; 2002.
  - Cruz-Orduña I, Agüera-Ortiz LF, Montorio-Cerrato I, León-Salas B, Valle de Juan C, et al. Fidabilidad y validez de la batería de evaluación del deterioro grave, versión abreviada (SIB-s), en pacientes con demencia en España. *Rev Neurol* 2015; 60 (1): 1-9.
  - Cummings JL, Mega M, Gray K, et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-14.
  - Ferrer Arnedo C, Domingo Orozco N, Román Sánchez, P. Estrategia para el abordaje de la cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012.
  - Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”: a practical method for grading the cognitive stage of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98
  - Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Calvó-Perxas L, Turró-Garriga O, Conde-Sala L, López-Pousa S. A path analysis of patient dependence and caregiver burden in Alzheimer’s Disease. *International Psychogeriatrics.* 2016; 28 (7): 1133–1141.
  - Grupo estatal de demencias. Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias 2019-2023. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019.
  - Lama Herrera CM, Cuartero Rodríguez E, Cerezo Espinosa de los Monteros JJ, Jiménez González S, Reyes Alarcón L, González Guzmán M, et al. Plan Integral de Alzheimer y otras demencias en Andalucía. Sevilla: Junta de Andalucía; 2023.
  - Lucas-Carrasco R. Spanish version of the Geriatric Depression Scale: reliability and validity in persons with mild-moderate dementia. *International Psychogeriatrics* (2012), 24:8, 1284-1290.
  - Manzano MS, Fortea J, Villarejo A, Sánchez del Valle R. Guía oficial de práctica clínica en demencia. Madrid: Sociedad Española de Neurología, 2018.
  - Marcel GM, Rikkert O, Daphne Tona K, Janseen L, Burns A, Lobo A, et al. Validity, Reliability, and Feasibility of Clinical Staging Scales in Dementia: A Systematic Review. *American Journal of Alzheimer’s Disease & Other Dementias* 26(5) 357-365
  - Martínez-Lage P, Martín-Carrasco M, Arrieta E, Rodrigo J, Formiga F. Mapa de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias en España. Proyecto MapEA. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2018;53(1):26–37.
  - Matías-Guiu JA, Fernández de Bobadilla R, Escudero G, Pérez-Pérez J, Cortés A, Morenas-Rodríguez E, et al. Validation of the Spanish version of Addenbrooke’s Cognitive Examination III for diagnosing dementia. *Neurología.* 2015;30(9):545–551.
  - Morales-Asencio JM. Gestión de casos y cronicidad compleja: conceptos, modelos, evidencias e

- incertidumbres [Case management and complex chronic diseases: concepts, models, evidence and uncertainties]. *Enferm Clin.* 2014 Jan-Feb;24(1):23-34.
- Moreno-Cámara S, Palomino-Moral PA, Moral-Fernández L, Frías-Osuna A, del-Pino-Casado R. Problemas en el proceso de adaptación a los cambios en personas cuidadoras familiares de mayores con demencia. *Gac Sanit.* 2016;30(3):201-207.
  - Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993; 43: 2412-4.
  - Olazarán J, Hoyos-Alonso MC, Del Ser T, Garrido Barral A, Conde-Sala JL, Bermejo-Pareja F, et al. Practical application of brief cognitive tests. *Neurología* 2016; 31 (3):183-194.
  - Olazarán J, Mouronte P, Bermejo F. Validez clínica de dos escalas de actividades instrumentales de la enfermedad de Alzheimer. *Neurología* 2005; 20(8):395-401.
  - Organización Mundial de la Salud. Proyecto de plan de acción mundial sobre la respuesta de salud pública a la demencia: informe de la directora general. (EB140/28. 140.<sup>a</sup> reunión 23 de diciembre de 2016).
  - Parlamento Europeo. Declaración del Parlamento Europeo sobre las prioridades en la lucha contra la enfermedad de Alzheimer. *Diario Oficial de la Unión Europea.* 2010; C 76E:90-2.
  - Pérez-Martínez DA, Bartzán JJ, González-Becerra M, Socorro A. Evaluación de la utilidad diagnóstica de una adaptación española del Memory Impairment Screen de Buschke para detectar demencia y deterioro cognitivo. *Rev Neurol.* 2005;40:644-8.
  - Prieto Santos N, García González C (Coord). Evaluación de la Estrategia en enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. Informe de resultados. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2023.
  - Pujol J, De Azpiazu P, Salamero M, Cuevas R. Sintomatología depresiva de la demencia. Escala de Cornell: validación de la versión en castellano [Depressive symptoms in dementia. The Cornell scale: validation of the Spanish version]. *Rev Neurol.* 2001 Aug 16-31;33(4):397-8.
  - Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, et al. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1136-9.
  - Rodríguez J, Del Moral J, García-Ramos R, Matías-Guiu J, Gómez I, Martín T, Carrasco L, Mayor A. Estrategia en enfermedades neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Sistema Nacional de Salud, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016.
  - Sclan SG, Reisberg B. Functional assessment staging (FAST) in Alzheimer's disease: reliability, validity and ordinality. *Int Psychogeriatr* 1992; 4: 55-69.
  - Soto-Gordoa M, Arrospide A, Zapiain A, Aiarza A, Abecia LC, Mar J. El coste de la aplicación de la Ley de Dependencia a la enfermedad de Alzheimer. *Gac Sanit.* 2014; 28(5):389-392.
  - Viñuela Fernández F, Carnero C, Iglesias Espinosa M, García López T, Hernández Ramos FJ, Ojea Ortega T, et al. Recomendaciones para el manejo del deterioro cognitivo. Fundación Sociedad Andaluza de Neurología. 2019.
  - Voisin T, Vellas B. Diagnosis and Treatment of Patients with Severe Alzheimer's Disease. *Drugs Aging* 2009; 26 (2): 135-144
  - Yi Y, Ding L, Wen H, Wu J, Makimoto K, Liao X. Is Barthel Index Suitable for Assessing Activities of Daily Living in Patients With Dementia? *Front Psychiatry.* 2020 May 8:1:282.



ES-DP-CNS-2500036

 **Zambon**