

# Eficacia de las terapias no farmacológicas en la enfermedad de Alzheimer: una revisión sistemática

Javier Olazarán<sup>a</sup> Barry Reisberg<sup>i</sup> Linda Clare<sup>e</sup> Isabel Cruz<sup>a</sup> Jordi Peña-Casanova<sup>a,d</sup>  
Teodoro del Ser<sup>a,b</sup> Bob Woods<sup>e</sup> Cornelia Beck<sup>j</sup> Stefanie Auer<sup>m</sup> Claudia Lai<sup>n</sup> Aimee Spector<sup>f</sup>  
Sam Fazio<sup>k</sup> John Bond<sup>g</sup> Miia Kivipelto<sup>o</sup> Henry Brodaty<sup>p</sup> José Manuel Rojo<sup>c</sup> Helen Collins<sup>h</sup>  
Linda Teri<sup>l</sup> Mary Mittelman<sup>i</sup> Martin Orrell<sup>f</sup> Howard H. Feldman<sup>q,r</sup> Ruben Muñoz<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Fundación Maria Wolff, <sup>b</sup>Noscira and <sup>c</sup>Superior Council of Scientific Research, Madrid, and <sup>d</sup>Hospital del Mar and Municipal Institute of Medical Research, Barcelona, Spain; <sup>e</sup>Bangor University, Bangor, <sup>f</sup>University College London, London, <sup>g</sup>Newcastle University, Newcastle, and <sup>h</sup>Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group, Oxford, UK; <sup>i</sup>New York University Medical Center, New York, N.Y., <sup>j</sup>University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Ark., <sup>k</sup>Alzheimer's Association, Chicago, Ill., and <sup>l</sup>University of Washington School of Nursing, Seattle, Wash., USA; <sup>m</sup>MAS Alzheimerhelp, Bad Ischl, Austria; <sup>n</sup>Hong Kong Polytechnic University, Hong Kong, SAR, China; <sup>o</sup>Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; <sup>p</sup>University of New South Wales, Sydney, N.S.W., Australia; <sup>q</sup>Division of Neurology, University of British Columbia, Vancouver, B.C., Canada, and <sup>r</sup>Neuroscience, Bristol Myers Squibb, Wallingford, Conn., USA

## Palabras clave

Terapias no farmacológicas · Demencia · Revisión sistemática · Alzheimer

## Resumen

**Introducción:** Las terapias no farmacológicas (TNFs) pueden mejorar la calidad de vida (CdV) de las personas que padecen la enfermedad de Alzheimer (EA) y de sus cuidadores. El objetivo de este estudio fue evaluar los mejores datos científicos disponibles acerca de los efectos de las TNFs en la EA y trastornos relacionados (EATR). Se realizó para ello una revisión sistemática y meta-análisis de todo el campo. **Metodología:** Se llevó a cabo una búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) en revisiones ya existentes y en las principales bases de datos especializadas. La fecha límite de publicación de resultados para la inclusión en esta revisión fue

el 15 de septiembre de 2008. Las categorías de intervención y las áreas de efecto fueron previamente definidas por consenso. Dos de los investigadores recopilaron 1.313 estudios, de los cuales se seleccionaron 179, que a su vez fueron clasificados dentro de 26 categorías. Debía existir deterioro cognitivo en todos los participantes y la etiología debía ser degenerativa en al menos el 80% de los sujetos. El primer autor elaboró tablas de datos, metaanálisis y resúmenes de los resultados, que fueron posteriormente examinados por grupos de coautores. Se establecieron niveles de evidencia y recomendaciones de tratamiento según los criterios del

Comité Ejecutivo: J.O., B.R., L.C. and R.M.; Grupo de Trabajo: J.O., B.R., L.C., I.C., J.P.-C., T. del S., B.W., C.B., S.A., C.L., A.S., S.F., J.B., M.K., H.B., J.M.R., H.C., L.T., M.M., M.O., H.H.F. and R.M.; autor principal: J.O.

Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford. **Resultados:** Se obtuvo recomendación grado A para el retraso en la institucionalización (intervenciones multicomponente para el cuidador). Además, se obtuvo recomendación de grado B para la mejoría en las siguientes áreas de la persona con demencia (PCD): cognición (entrenamiento cognitivo, estimulación cognitiva, intervenciones combinadas en la PCD); actividades de la vida diaria (AVDs) (entrenamiento de AVDs, intervenciones multicomponente en la PCD); conducta (estimulación cognitiva, intervenciones multicomponente en la PCD, manejo conductual, formación del cuidador profesional); estado de ánimo (intervenciones multicomponente en la PCD); prevención de sujeciones (formación del cuidador profesional), y CdV (intervenciones multicomponente en la PCD). Respecto de los beneficios en el cuidador, se alcanzó recomendación grado B para: estado de ánimo (formación del cuidador, apoyo al cuidador, intervenciones multicomponente en el cuidador); bienestar psicológico (estimulación cognitiva, intervenciones multicomponente en el cuidador), y CdV (intervenciones combinadas en la PCD y el cuidador). **Conclusiones:** Las TNFs se consolidan como una herramienta útil, versátil y potencialmente coste-efectiva para mejorar las manifestaciones clínicas y la CdV tanto de la PCD como del cuidador.

Copyright © 2010 S. Karger AG, Basel

## Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA), que frecuentemente viene precedida por una fase prodrómica de deterioro cognitivo ligero (DCL), es un proceso largo que, en las personas que sobreviven hasta los subestadios finales de la enfermedad, puede llegar a durar 20 años o más [1]. En todos los estadios de la demencia, y especialmente en los individuos más afectados, con inmovilidad, incapacidad para hablar y otras discapacidades, es de vital importancia la protección de las necesidades humanas básicas de bienestar, movimiento, dignidad, interacción social y derechos fundamentales [2]. Tanto las necesidades básicas como superiores han de ser satisfechas, teniendo presente que la persona con demencia (PCD) posee capacidad de aprender, de pensar, de experimentar sensaciones y de sentirse amada y cuidada. Además, la PCD puede desear modificar su entorno, y conserva el potencial para la felicidad y la calma [3].

El proceso patológico de la EA, que compromete la cognición, la funcionalidad y la conducta, y las continuas necesidades humanas de la PCD, brindan una gran cantidad de oportunidades de intervención de tipo ambien-

tal, social y terapéutico. Aunque los fármacos enlentecen la progresión de algunos aspectos de la EA, su efectividad limitada y la necesidad de un mayor abanico de opciones obligan a una evaluación rigurosa de las terapias no farmacológicas (TNFs) en la EA. A la luz de los millones de personas que padecen la EA en el mundo [4] y de los correspondientes costes sociales derivados en concepto de gestión y cuidados [5], se detecta una significativa carencia de fondos para la investigación sistemática de terapias no farmacológicas. La necesidad de investigación en TNFs se vuelve imperiosa ante el sufrimiento generado por unos cuidados subóptimos, derivados de la falta de datos que demuestren qué intervenciones son útiles y coste-efectivas. Con todo, asistimos a un incremento exponencial en la literatura sobre la investigación de las TNFs y la EA. Este artículo presenta los resultados de una investigación coordinada a nivel mundial, en la que se revisó la evidencia científica existente acerca de la eficacia de las TNFs en la EA y trastornos relacionados (EATR). Los autores esperan que esta revisión constituya una base sólida para los futuros avances en el campo, y también ofrezca pautas racionales para la mejora inmediata de las intervenciones terapéuticas, servicios y cuidados prestados en la EATR.

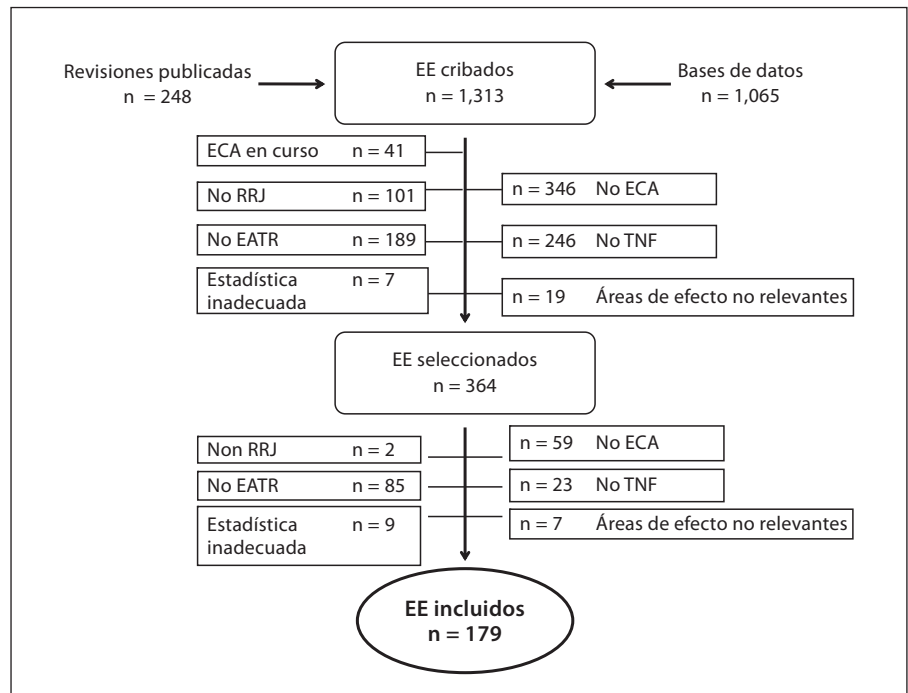
## Método

Un Comité Ejecutivo formado por cuatro miembros del Equipo de Trabajo del Proyecto de TNFs estableció la metodología de la revisión, coordinó el trabajo del resto de investigadores y redactó el manuscrito. Se definió la intervención no farmacológica como 'cualquier intervención no química, focalizada y replicable, sustentada sobre una base teórica, realizada en el paciente o el cuidador, con capacidad potencial de lograr algún beneficio relevante'.

En una primera fase, se buscaron estudios candidatos en las revisiones ya existentes en este campo, los cuales se obtuvieron de bases de datos y de los propios investigadores del Proyecto de TNFs (véase el material adicional [www.karger.com/doi/10.1159/000316119](http://www.karger.com/doi/10.1159/000316119)). En una segunda fase, se realizó una búsqueda de más estudios en las siguientes bases de datos: Medline, PsychINFO, CINAHL, EMBASE, LILACS y Registro Especializado del Grupo Cochrane de Demencia y Trastornos Cognitivos. Se estableció como fecha límite para la inclusión de estudios el 15 de septiembre de 2008.

Para que un estudio candidato pudiera ser seleccionado, debía cumplir cinco criterios:

- (1) Ser un ensayo clínico aleatorizado (ECA) con diseño de grupos paralelos.
- (2) Estar publicado en una revista con proceso de revisión por jueces.
- (3) Todos los participantes en el estudio debían presentar deterioro cognitivo o demencia, debido a EATR en al menos un 80% de los casos. Las demencias degenerativas y mixtas se incluye-



**Fig. 1.** Proceso de búsqueda y selección de estudios. EATR = Enfermedad de Alzheimer y trastornos relacionados; ECA = ensayo clínico aleatorizado; EE = estudios; TNF = terapia no farmacológica; RRJ = revista con revisión por jueces.

ron dentro de la categoría de EATR, mientras que las demencias vasculares y las demencias secundarias (no degenerativas) fueron excluidas. En los casos de DCL o términos similares se asumió la etiología de EATR, salvo que se especificara otra causa.

- (4) La eficacia de la intervención no farmacológica debía medirse en alguno de estos dominios o áreas de efecto: (a) en el paciente – cognición, actividades de la vida diaria (AVDs), conducta, estado de ánimo, escalas combinadas, área física, calidad de vida (CdV), institucionalización, prevención de sujeciones (físicas o químicas) o muerte; (b) en el cuidador (profesional o no profesional) – estado de ánimo, bienestar psicológico (BPS), carga objetiva o CdV; o (c) relación coste-eficacia.
- (5) Los resultados debían haberse obtenido mediante un análisis estadístico adecuado. Tanto las comparaciones intergrupales como las intragrupalas fueron admitidas. Cada ECA fue clasificado como ‘positivo’ si existía una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo experimental y el grupo de control ( $p < 0.05$ ). Se aceptaron las comparaciones intragrupo post-hoc, y no se exigió ajuste para comparaciones múltiples. Todas las valoraciones se consideraron como válidas de cara a la interpretación y análisis de los resultados, incluidas las valoraciones de seguimiento tras la finalización de la intervención. Los ‘cuidados habituales’ fueron considerados como una descripción adecuada para los grupo de control.

Antes de comenzar la búsqueda, el Equipo de Trabajo estableció las posibles categorías de intervención (p.e. estimulación cognitiva, terapia musical, etc.) y las palabras clave correspondientes (véase material adicional en línea). Estas categorías y palabras clave fueron modificadas o combinadas durante el proceso de búsqueda para lograr mejores resultados. En una primera fase, se usa-

ron las revisiones y los resúmenes de artículos para descartar aquellos estudios que claramente no cumplían alguno de los criterios de inclusión. Para el resto de los estudios, se consultaron los artículos completos (figura 1). El proceso de recogida de información fue llevado a cabo por dos miembros del equipo (JO e IC). Las dudas y diferencias de criterio fueron resueltas mediante discusión.

El primer autor (JO), creó una tabla de datos para cada categoría de intervención. Estas tablas contenían características de los sujetos, descripciones de las intervenciones, resultados en las distintas áreas e intervalos de tiempo, indicadores de la calidad de los datos y bibliografía de referencia para cada uno de los ECAs que cumplían los criterios de inclusión. Se realizó meta-análisis siempre que se dispuso de datos adecuados. Cuando en un mismo estudio se realizaron varias medidas dentro de un mismo dominio, se escogió la medida que los autores mencionaban en primer lugar en el apartado de métodos. Los datos numéricos necesarios para meta-análisis no publicados fueron solicitados a los autores de los estudios. Se calcularon los tamaños de efecto globales y las odds ratio (OR) utilizando un modelo de efectos fijos. Para las variables continuas, se definió el tamaño del efecto como el cambio post-tratamiento en el grupo experimental menos el cambio post-tratamiento en el grupo de control, dividido por la desviación estándar combinada [6]. Para el análisis relativo a los datos sobre institucionalización y muerte, se calculó la OR usando el test de los rangos logarítmicos de Peto [7]. Se utilizaron los programas STATA V10, SSC y METAN (Bradburn MJ, Deeks JJ, Altman DG, Universidad de Bristol, UK) ([www.stata.com](http://www.stata.com)).

Las tablas de datos de las distintas categorías de intervención y los artículos correspondientes fueron distribuidos y valorados por los miembros del Equipo de Trabajo, divididos en grupos de

**Tabla 1.** Resultados de las categorías de intervención en las distintas áreas de medición de efecto

	ECAs		Áreas de efecto <sup>1</sup>							
	n	grupos de control <sup>3</sup>	PCD							
			cog.	AVDs	conducta	est. ánimo	comb.	fís.	CdV	
<b>Intervenciones en la PCD</b>										
Entrenamiento cognitivo	14	6/7; 0/1; 3/6	9/14	2/8	2/5	1/4	0/4	1/1	0/1	
Intervenciones conductuales	11	2/4; 0/2; 3/5	1/3	1/4	2/5	1/2	0/4	–	1/1	
Estimulación cognitiva	10	6/7; 1/1; 1/2	6/8	0/3	0/5	2/6	2/6	–	1/2	
Estimulación eléctrica transcutánea	10	0/0; 0/0; 5/10	2/7	1/6	3/8	1/5	–	–	–	
Ejercicio físico	9	1/1; 2/2; 3/6	3/5	0/2	–	1/1	0/1	3/5	0/1	
Música	7	3/4; 0/1; 1/2	3/5	0/1	3/4	1/2	0/1	–	–	
Reminiscencia	6	4/5; 0/0; 1/1	2/5	2/5	2/3	2/4	1/4	–	0/1	
Entrenamiento AVDs	4	4/4; 0/0; 0/0	0/1	4/4	0/1	–	–	–	–	
Masaje y tacto	4	3/3; 1/1; 0/0	–	–	4/4	–	–	–	–	
Actividades lúdicas	4	3/4; 0/0; 0/0	1/1	–	1/3	0/1	1/2	–	1/1	
Luz	4	0/1; 0/0; 1/3	0/1	–	1/4	0/1	–	–	–	
Estimulación multisensorial	3	1/1; 0/0; 1/2	0/2	1/2	2/3	0/1	1/2	–	–	
Apoyo y psicoterapia	3	1/3; 0/0; 0/0	0/2	0/1	0/1	1/2	0/2	–	–	
Validación	2	1/2; 0/0; 0/0	0/1	0/1	1/2	1/2	–	–	–	
Acupuntura	1	0/0; 0/0; 1/1	0/1	–	–	–	–	–	–	
Estimulación magnética transcranial	1	0/0; 0/0; 1/1	1/1	–	–	–	–	–	–	
Relajación muscular	1	0/0; 0/0; 1/1	1/1	–	1/1	0/1	1/1	–	–	
Multicomponente	19	9/13; 3/3; 1/3	5/11	3/11	4/9	5/9	2/4	1/5	2/3	
<b>Intervenciones en el cuidador</b>										
Educación	33	13/16; 5/9; 7/8	0/6	1/5	2/6	0/2	2/11	0/1	1/1	
Apoyo	8	0/4; 2/3; 0/1	–	0/1	0/1	–	0/3	–	–	
Gestión de casos	4	3/3; 0/1; 0/0	–	–	–	0/1	–	–	1/1	
Cuidados de respiro	2	1/2; 0/0; 0/0	–	–	–	–	–	–	–	
Multicomponente	6	1/1; 5/5; 0/0	–	–	–	–	0/3	–	1/1	
<b>Otras intervenciones</b>										
Multicomponente en PCD y cuidador	18	6/10; 5/6; 1/2	1/8	2/11	4/8	2/5	1/7	0/1	3/4	
Entrenamiento cuidador profesional	10	7/8; 1/2; 0/0	0/1	0/4	4/9	4/5	0/1	–	–	
Unidades especiales	1	0/0; 1/1; 0/0	0/1	0/1	0/1	–	–	–	–	

<sup>1</sup> Los resultados se representan como número de ECAs positivos/número de ECAs totales en los que se midió la correspondiente área de efecto. <sup>2</sup> Las referencias bibliográficas pertenecientes a un mismo ECA aparecen entre corchetes; los ECAs de alta calidad están marcados con asterisco. <sup>3</sup> La n expresa el número de ECAs por cada categoría de intervención (hubo ECAs donde se evalua-

ron varios tipos de intervención pertenecientes a distintas categorías); grupos de control: primer cociente = número de ECAs positivos/ECAs totales que incluyeron un grupo de control que sólo recibió los cuidados habituales; segundo cociente = número de ECAs positivos/ECAs totales que incluyeron un grupo de control que, además de los cuidados habituales, recibió algún tipo

dos. A los miembros del Equipo no se les permitió revisar sus propios estudios ni otros incluidos en la misma categoría que sus propias publicaciones. Las recomendaciones de tratamiento fueron establecidas por consenso entre el primer autor (J.O.) y los dos miembros del Equipo de Trabajo tras revisar los datos de cada categoría de intervención y los resultados del metanálisis, siguiendo las directrices del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford ([www.cebm.net](http://www.cebm.net)). Estas directrices permiten otorgar un grado A de recomendación si los datos son homogéneos y proceden de ECAs; si los ECAs son de baja calidad, se obtiene recomendación de grado B. Para la presente revisión, se definió como ECA de alta calidad aquél que cumplía todos los criterios siguientes:

- (1) Deterioro cognitivo de causa degenerativa o mixta (degenerativo y secundario) documentado en todos los pacientes incluidos en el estudio.
- (2) Grupos de estudio con similares características basales, o con diferencias controladas estadísticamente.
- (3) Descripción detallada de la intervención.
- (4) Los efectos de la intervención fueron medidos por evaluadores independientes y ciegos (se permitieron evaluaciones no ciegas para las variables institucionalización y muerte).
- (5) Utilización de medidas de efecto validadas.
- (6) Se aplicaron los principios del análisis por intención de tratar; se aceptaron análisis del tipo ‘casos observados’ (OC), ‘última

							Referencias bibliográficas <sup>2</sup>
cuidador				otras			
est. ánimo	BPS	CdV	carga obj.	inst.	sujeciones	rentab.	
1/2	0/2	0/1	-	-	-	-	9-[15, 16]-23
3/6	3/9	1/1	0/2	0/2	0/1	-	24-29, 30*, 31, 32*-34
0/1	1/3	0/1	-	-	-	1/1	35-[42, 43]-45*
-	-	-	-	-	-	-	46-[48, 49]-[54, 55]*, [56, 57], 58
-	-	-	-	-	-	-	[15, 16], 59-[65, 66]*, 67
-	-	-	-	-	-	-	68-74
-	0/1	0/1	-	-	-	-	36, 75-79
-	-	-	-	-	-	-	80-83
-	-	-	-	-	-	-	72, 84-86
-	-	-	-	-	-	-	37, 87-89
-	-	-	-	-	-	-	[90, 91]-94
-	-	-	-	-	-	-	95-97
0/2	0/2	0/1	-	-	-	-	14, 98, 99
-	-	-	-	-	0/1	0/1	100, 101
-	-	-	-	-	-	-	102
-	-	-	-	-	-	-	103
-	-	-	-	-	0/1	-	104
0/1	1/5	-	-	0/1	-	0/1	27, 75, 105-107*-118*-121
9/22	21/31	3/5	1/3	0/3	-	0/5	24, 29, 31, [122-3]-[127-8]-[131-2]-[136-7]-[148-9]-156
1/6	1/5	0/2	-	0/1	-	0/2	26, 141, 157, [158, 159]-161*-163
2/2	1/3	0/1	1/2	0/1	-	0/3	164-[166-169], [170, 171]
0/1	1/2	-	-	-	-	0/1	172, 173
4/6	4/5	1/3	1/1	1/5	-	1/2	141, 174*, [175, 176], [177-185]*, [186, 187]*, 188
4/11	7/16	3/4	1/3	0/3	0/3	2/4	9, 14, 26, [189-191]-194*-[197-199]-[203-5]-208*, 209
0/1	4/7	-	-	0/1	2/3	-	210, [211, 212]-[214, 215]-221
1/1	1/1	1/1	-	-	-	-	222

(generalmente mínimo) de atención social, pero que no incluyeron un grupo de sólo cuidados habituales; tercer cociente = número de ECAs positivos/ECAs totales que sólo incluyeron un grupo de control que recibió la misma atención social que el grupo experimental. AVDs = Actividades de la vida diaria; BPS = bienestar psicológico; cog. = cognición; comb. = escalas que combina-

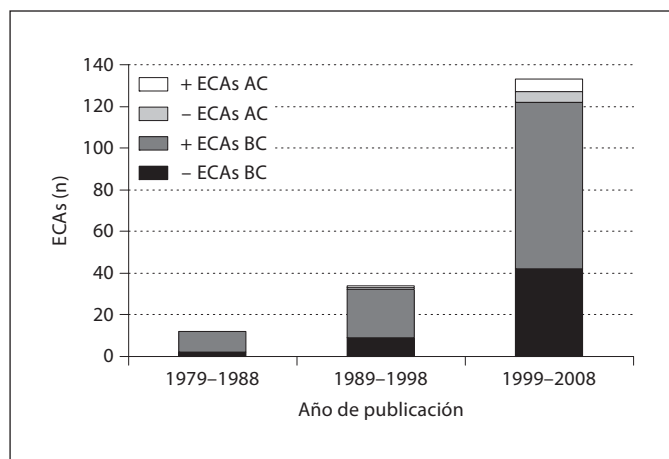
ron cognición, AVDs, conducta y est. de ánimo; CdV = calidad de vida; ECA = ensayo clínico aleatorizado; est. = estado; fis. = área física; inst. = institucionalización; obj. = objetiva; PCD = persona con demencia; rentab. = rentabilidad; - = no se encontraron ECAs.

observación' (LOCF) y análisis de regresión, pero no se permitió la exclusión de sujetos que no cumplieron el tratamiento.

(7) El efecto de la intervención fue evaluado en al menos 30 pacientes y el 80% de los pacientes aleatorizados en cada grupo, siendo además explicadas todas las bajas.

Las intervenciones fueron consideradas para recomendación si se disponía de datos de al menos dos estudios que midieran el efecto de intervenciones de una misma categoría en una misma área. Para poder establecer la recomendación, era necesario que los resultados fueran positivos (intervalo de confianza al 95% del tamaño de efecto global que no incluyera el cero), homogéneos (Q de Cochran con  $p < 0.05$ ) y clínicamente relevantes.

En las descripciones se empleó la terminología siguiente: DCL, demencia ligera, demencia moderada, demencia moderadamente grave y demencia grave, correspondientes a los estadios 3, 4, 5, 6 y 7 en la Escala de Deterioro Global (GDS) [8]. En los casos en los que la severidad de la demencia no estaba especificada en función de la GDS, el nivel de deterioro se estimó a partir de los datos clínicos disponibles. A la hora de evaluar posibles recomendaciones, los ECAs que utilizaron únicamente casos de DCL fueron analizados aparte. Una vez redactado el manuscrito, con las secciones de resultados y discusión, este fue enviado a todos los miembros del Equipo de Trabajo para comentarios finales y aprobación.



**Fig. 2.** ECAs incluidos en esta revisión según su calidad y resultados. AC = Alta calidad; BC = baja calidad; ECA = ensayo clínico aleatorizado; + = ECA con resultados positivos ( $p < 0.05$ ) en al menos un área; - = ECA con resultados similares en el grupo experimental y el grupo de control.

## Resultados

En la tabla 1 puede verse un resumen completo de las categorías de intervención, resultados y publicaciones incluidas en esta revisión [9-222]. La mayor parte de los artículos (97%) estaban en inglés. El número de sujetos aleatorizados osciló entre ocho [68] y 7.949 [166], y la duración de las intervenciones fue desde unos pocos minutos (breve sesión única) [51, 52, 152] hasta 11 años [184]. Una perspectiva cronológica mostró un incremento exponencial en el número de ECAs (fig. 2) a lo largo de los años, manteniéndose estable a lo largo del tiempo la proporción de ECAs con resultados positivos. Sólo se encontraron 13 ensayos de alta calidad [30, 32, 45, 54, 65, 107, 118, 161, 174, 177, 186, 194, 208], de los cuales siete (54%) fueron positivos. De los 166 ensayos de baja calidad, 113 (68%) fueron positivos ( $p = 0,360$ , prueba exacta de Fisher).

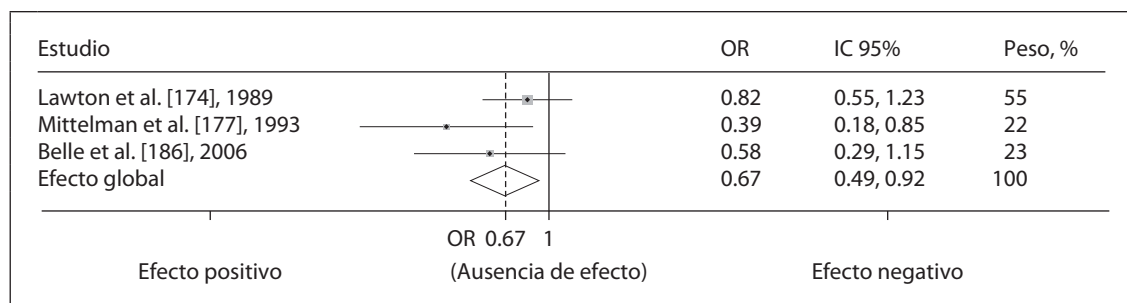
En muchas categorías sólo se encontró un ECA (p.ej. acupuntura); los datos de estas categorías pueden consultarse en la tabla 1, y no se mencionarán más en este artículo. Algunas de las categorías fueron divididas o depuradas debido a la heterogeneidad de las mismas. Las subcategorías resultantes fueron las siguientes: entrenamiento cognitivo (sesiones individuales, grupales o mediante ordenador); estimulación cognitiva (sesiones individuales o grupales), reminiscencia (sesiones individuales o grupales), uso de música (sesiones individuales o grupales), estimulación eléctrica transcutánea (estimula-

ción craneal o dorsal), luz (luz solar matutina), masaje y tacto (tacto terapéutico), ejercicio físico (caminar o ejercicio integral), intervenciones multicomponente en la PCD (estimulación cognitiva grupal enriquecida, entrenamiento cognitivo grupal enriquecido o ejercicio físico y música), apoyo al cuidador (dispositivos electrónicos), formación del cuidador (sesiones individuales de afrontamiento (coping), sesiones grupales de afrontamiento [PCD no institucionalizada] o sesiones grupales de afrontamiento [PCD institucionalizada]), intervenciones multicomponente en la PCD y el cuidador (asesoramiento en el domicilio o grupos de apoyo), y formación del cuidador profesional (manejo global de la demencia o alternativas a las sujeciones).

Dada la escasez de datos de alta calidad, solo fueron candidatas a recibir recomendación de grado A las intervenciones multicomponente en el cuidador en relación a sus efectos sobre institucionalización y muerte. El análisis conjunto de los datos de alta y baja calidad ofreció datos insuficientes o no concluyentes en los siguientes dominios: dominio combinado, dominio físico, carga objetiva, coste-eficacia y muerte. Para el resto de las áreas de efecto, sí fue posible establecer recomendaciones de grado B.

### *TNFs para retrasar la institucionalización*

Analizando conjuntamente los datos de tres ECAs de alta calidad, que medían el efecto de intervenciones multicomponente en el cuidador, se observó un retraso en la institucionalización para personas con EA ligera a moderadamente severa, en comparación con grupos de control que recibieron apoyo mínimo [174] o cuidados habituales [177, 186]. Estas intervenciones incluían una valoración individual, suministro de información, asesoramiento y apoyo al cuidador. Las sesiones tenían una duración de 30 a 90 minutos y se realizaron en intervalos que iban de los quince días a los dos meses. Las intervenciones fueron realizadas por trabajadores sociales [174], personal de enfermería [177] o personal formado [186]. Se prestó especial atención al entrenamiento de habilidades [177, 186], los cuidados de respiro [174], los grupos de apoyo [177, 186] y la disponibilidad continua del terapeuta [174, 177]. Al cabo de los 6 a 12 meses que duraron las intervenciones, la tasa global de institucionalización en el grupo de intervención fue del 10.6%, mientras que la tasa en el grupo de control fue del 14.9% (reducción del riesgo de 0.67, IC 95% 0.49 a 0.92) (fig. 3). En uno de estos ECAs, tras un periodo de intervención de 11 años, se alcanzó un retraso en la institucionalización de 557 días [183] (recomendación de grado A).



**Fig. 3.** Intervención multicomponente en el cuidador y retraso en la institucionalización: metaanálisis de los ECAs de alta calidad. La 'odds ratio' (OR) de 0.67 indica un 33% menos de institucionalización tras 6–12 meses de intervención multicomponente en comparación con el grupo de control, que recibió apoyo mínimo o cuidados habituales ( $Q = 2.95$ ,  $p = 0.228$ ). ECA = ensayo clínico aleatorizado; IC = Intervalo de confianza;  $Q$  = test de heterogeneidad de efectos ( $p > 0.05$  indica homogeneidad).

### TNFs para mejorar la cognición

El entrenamiento de habilidades cognitivas específicas en grupos pequeños (entrenamiento cognitivo, sesiones grupales) mejoró de forma específica las capacidades cognitivas entrenadas. Dos ECAs con muestras reducidas lograron una mejora del aprendizaje verbal y visual tras el entrenamiento en estrategias de memoria con frecuencia diaria [11] o de dos veces por semana [9]. Otro pequeño ECA, cuyas sesiones fueron administradas una vez por semana, dio resultados neutrales [18], pero el meta-análisis arrojó resultados positivos y homogéneos (tabla 2). También se encontraron efectos positivos sobre variables cognitivas tras el entrenamiento cognitivo en sesiones individuales. En dos de estos ECAs la intervención fue llevada a cabo por el cuidador familiar [13, 14].

En cuanto a la estimulación cognitiva en sesiones grupales, se obtuvieron mejorías significativas en medidas de atención, memoria [35, 40], orientación, lenguaje [37] y cognición general [38, 42]. La combinación de estimulación cognitiva y otros componentes (p.e., relajación) fue beneficiosa para la cognición general (intervenciones multicomponente en la PCD, estimulación cognitiva grupal enriquecida; tabla 2).

En un ECA de alta calidad, la estimulación cognitiva fue administrada por los cuidadores en sus hogares en combinación con donepecilo. El grupo de tratamiento combinado obtuvo una puntuación media de 2,9 puntos por encima del grupo que únicamente recibió el fármaco en la subescala cognitiva de la Escala de Valoración de la Enfermedad de Alzheimer (ADAS-cog) [223] ( $p = 0.01$ ) [45].

### TNFs para la mejora de las AVDs

El entrenamiento en AVDs se utilizó para mejorar o compensar el deterioro en la ejecución de las AVDs en personas con deterioro cognitivo que vivían en residencias. Todos los estudios analizados que aplicaron el entrenamiento de las AVDs comunicaron resultados positivos en los grupos experimentales respecto de los grupos de control, que recibieron los cuidados habituales. Las intervenciones incluyeron: micción programada para reducir la incontinencia urinaria [80], ayuda gradual para mejorar la autonomía [81], solicitud y refuerzo durante las comidas para aumentar la autonomía en la alimentación [82], así como una intervención diseñada para ayudar a encontrar el comedor [83].

Las sesiones grupales de estimulación cognitiva, reminiscencia y relajación (intervenciones multicomponente en la PCD, estimulación cognitiva grupal enriquecida) provocaron, tras un periodo de tres meses, una mejora en la orientación, mientras que las personas que recibieron los cuidados normales empeoraron [110]. Dentro de esta subcategoría, se observó una tendencia hacia un menor deterioro en las AVD instrumentales tras un año de estimulación cognitiva combinada con ejercicios psicomotores, utilizando un grupo de control que recibió apoyo mínimo [109]. Otro ECA, que administró sesiones menos frecuentes, obtuvo resultados neutros [108]. No obstante, el meta-análisis mostró efectos globales positivos (tabla 2).

### TNFs para los síntomas conductuales

El mayor efecto conductual se obtuvo tras el análisis agrupado de tres ECAs con muestras reducidas y resultados neutros. Estos ECAs evaluaron la estimulación

**Tabla 2.** TNFs recomendadas en la EATR sobre la base de datos homogéneos procedentes de ECAs de baja calidad (recomendación de grado B)

Área de efecto	Aspectos esenciales de la TNF	Duración de las sesiones y de la intervención	PCD y ámbito	Tamaño de efecto (IC 95%) y homogeneidad <sup>1</sup>	Referencias bibliográficas <sup>2</sup>
Cognición	<i>Entrenamiento cognitivo, sesiones grupales:</i> utilización de estrategias (p.e., imaginación mental) para mejorar el aprendizaje verbal y otras capacidades cognitivas	45–90 min, 2–7/sem, 11–25 d	GDS 3–4, comunidad	0.594 (0.052, 1.137) k = 3, n = 67 Q = 2.34, p = 0.310	9, 11, 18
	<i>Estimulación cognitiva, sesiones grupales:</i> actividades temáticas para orientar y poner en juego, de forma activa, las capacidades cognitivas (p.e., mediante asociaciones y categorizaciones)	30–60 min, 2–5/sem, 4–24 sem	GDS 4–6, comunidad (centro de día), residencia, vivienda tutelada, hospital de larga estancia	0.442 (0.197, 0.688) k = 6, n = 270 Q = 4.09, p = 0.537	35–37, 38 <sup>3</sup> , 40–42
	<i>Entrenamiento cognitivo, sesiones individuales:</i> utilización de estrategias (p.e., recuperación espaciada, apoyo cognitivo dual) para mejorar el aprendizaje verbal y otras capacidades cognitivas	20–60 min, 2–6/sem, 6–26 sem	GDS 3–5, comunidad, residencia	0.403 (0.085, 0.721) k = 7, n = 255 Q = 9.45, p = 0.150	10, 13, 14, 16, 17, 19, 20
	<i>Intervenciones multicomponente en la PCD, estimulación cognitiva grupal enriquecida:</i> estimulación cognitiva más alguno de los siguientes: reminiscencia, ejercicio físico, entrenamiento de las AVDs, apoyo	90–210 min, 1–2/sem, 6–52 sem	GDS 3–5, comunidad, residencia	0.307 (0.036, 0.578) k = 5, n = 213 Q = 1.60, p = 0.808	108–110, 114, 120
AVDs	<i>Entrenamiento AVDs:</i> ejecución completa y guiada, ofreciendo la mínima ayuda necesaria, de las AVDs escogidas (p.e., sollicitación verbal y refuerzo positivo para evitar la incontinencia)	Intervención integrada en los cuidados habituales, o en sesiones individuales (30 min, 3/sem) o grupales (2.5 h, 5/sem) 3 d – 20 sem	GDS 3–6, residencia	0.412 (0.003, 0.821) k = 3, n = 95 Q = 1.33, p = 0.514	80 <sup>3</sup> , 81–83
	<i>Intervenciones multicomponente en la PCD, estimulación cognitiva grupal enriquecida:</i> estimulación cognitiva más alguno de los siguientes: reminiscencia, ejercicio físico, entrenamiento de las AVDs, apoyo	90–210 min, 1–2/sem, 10–52 sem	GDS 3–5, comunidad	0.369 (0.062, 0.676) k = 3, n = 167 Q = 1.25, p = 0.535	108–110
Conducta	<i>Estimulación cognitiva, sesiones grupales:</i> actividades temáticas para orientar y poner en juego, de forma activa, las capacidades cognitivas (p.e., mediante asociaciones y categorizaciones)	30–60 min, 3–5/sem, 4–11 sem	GDS 5–6, alteración conductual, residencia, hospital de larga estancia	0.608 (0.092, 1.124) k = 3, n = 62 Q = 1.03, p = 0.598	36, 37, 39
	<i>Intervenciones multicomponente en la PCD, estimulación cognitiva grupal enriquecida:</i> estimulación cognitiva, reminiscencia y alguno de los siguientes: relajación, apoyo	90 min, 1–2/w, 10–52 w	GDS 3–5, comunidad	0.604 (0.181, 1.027) k = 2, n = 90 Q = 0.00, p = 0.952	108, 110
	<i>Intervenciones conductuales.</i> Análisis y modificación de los antecedentes y consecuencias del comportamiento, p.e., técnicas de distracción para mitigar los episodios de agresividad	Sesiones individuales o grupales con el familiar cuidador, 60–90 min, 1/sem – 1/m, 1–26 sem	GDS 4–6, alteración de la conducta, comunidad	0.565 (0.209, 0.921) k = 3, n = 167 Q = 2.48, p = 0.290	27 <sup>3</sup> –29, 32 <sup>3</sup> , 33
	<i>Entrenamiento del cuidador profesional, manejo global de la demencia:</i> educación de auxiliares y resto de personal directamente implicado en los cuidados, acerca de la demencia, las experiencias del paciente, habilidades de comunicación y manejo conductual	Talleres grupales seguidos de sesiones individuales, 30 min – medio día, 3/m, 8 sem – 3 m	GDS 4–7, alteración afectiva o conductual, residencia, vivienda tutelada	0.223 (0.017, 0.428) k = 4, n = 370 Q = 2.08, p = 0.557	210, 212, 214, 217



**Tabla 2** (continuación)

Área de efecto	Aspectos esenciales de la TNF	Duración de las sesiones y de la intervención	PCD y ámbito	Tamaño de efecto (IC 95%) y homogeneidad <sup>1</sup>	Referencias bibliográficas <sup>2</sup>
Estado de ánimo	<i>Intervenciones multicomponente en la PCD, estimulación cognitiva grupal enriquecida: estimulación cognitiva más alguno de los siguientes: reminiscencia, ejercicio físico, entrenamiento de las AVDs, apoyo</i>	90–210 min, 1–2/sem, 10–52 sem	GDS 3–5, comunidad	0.376 (0.066, 0.686) k = 3, n = 164 Q = 1.75, p = 0.417	108–110
CdV	<i>Intervenciones multicomponente en PCD y cuidador, asesoramiento en el domicilio: programas individualizados para un cuidado efectivo basados en una valoración completa, modificación del entorno y apoyo y asesoramiento continuado</i>	Sesiones individuales con el familiar cuidador, 60–90 min, 1–2/sem, 6 sem – 4 m	GDS 4–5, comunidad	0.561 (0.087, 1.035) k = 2, n = 170 Q = 2.17, p = 0.141	204, 209
Estado de ánimo cuidador	<i>Educación del cuidador, afrontamiento, sesiones individuales: valoración individualizada, información, solución de problemas, reestructuración cognitiva y apoyo emocional, para aliviar el estrés del cuidador</i>	Sesiones habitualmente en el domicilio, 45–90 min, a veces con seguimiento telefónico, 1/sem – 1/3m, 6 sem – 24 m	GDS 4–6, comunidad	0.269 (0.027, 0.511) k = 9 <sup>4</sup> , n = 431 Q = 12.34, p = 0.137	29, 125 <sup>3</sup> , 134, 139–141, 146 <sup>3</sup> , 152, 156
	<i>Apoyo al cuidador, dispositivos electrónicos: sistemas informáticos o telefónicos como vehículo de información y apoyo</i>	Instalación en el domicilio de sistemas para uso a demanda o encuentro periódico de grupo de apoyo, 6–12 m	GDS 4–6, comunidad	0.196 (–0.004, 0.395) k = 5 <sup>5</sup> , n = 390 Q = 0.64, p = 0.959	141, 158, 161*, 162
	<i>Educación del cuidador, afrontamiento, sesiones grupales, PCD en la comunidad: información, solución de problemas y reestructuración cognitiva para aliviar el estrés del cuidador</i>	90–180 min, 1/sem, 4–16 sem	GDS 4–6, comunidad	0.179 (0.018, 0.340) k = 11 <sup>6</sup> , n = 636 Q = 10.27, p = 0.417	31, 127, 129, 131, 135, 142– 145, 154
	<i>Intervenciones multicomponente en el cuidador: programas a largo plazo basados en educación y apoyo; otros componentes (p.e., cuidados de respiro, grupos de apoyo) se utilizan en función de las necesidades y posibilidades individuales</i>	Sesiones individuales con el cuidador principal y (opcional) otros familiares, 60–90 min, 1/1–3 sem (pueden pasar a ser menos frecuentes o sustituirse por contactos a demanda), 6–12 m	GDS 4–6, comunidad	0.166 (0.039, 0.293) k = 8 <sup>7</sup> , n = 1102 Q = 7.54, p = 0.375	141, 174 <sup>3</sup> , 175, 181, 186, 188
BPS cuidador	<i>Estimulación cognitiva, sesiones grupales: actividades temáticas para orientar y poner en juego, de forma activa, las capacidades cognitivas (p.e., mediante asociaciones y categorizaciones)</i>	30–45 min, 2–3/sem, 8–10 w	GDS 4–6, residencia, centro de día	0.898 (0.005, 1.791) k = 2, n = 67 Q = 2.78, p = 0.095	39, 41
	<i>Intervenciones multicomponente en el cuidador: programas a largo plazo basados en educación y apoyo; otros componentes (p.e., cuidados de respiro, grupos de apoyo) se utilizan en función de las necesidades y posibilidades individuales</i>	Sesiones individuales con el cuidador principal y (opcional) otros miembros de la familia, 90 min, 1/1–3 sem (pueden pasar a sustituirse por contactos a demanda) 6–8 m	GDS 4–6, comunidad	0.139 (0.015, 0.264) k = 6 <sup>8</sup> , n = 991 Q = 4.25, p = 0.514	174 <sup>3</sup> , 175, 178, 186, 188
CdV cuidador	<i>Intervenciones multicomponente en PCD y cuidador, asesoramiento en el domicilio: programas individualizados para un cuidado efectivo basados en una valoración completa, modificación del entorno y apoyo y asesoramiento continuado</i>	Sesiones individuales con el familiar cuidador 60 min, 2/sem – 1/2 sem, 5 sem – 6 m	GDS 4–6, comunidad	0.678 (0.357, 0.998) k = 2, n = 220 Q = 1.36, p = 0.243	204, 208*

**Tabla 2** (continuación)

Área de efecto	Aspectos esenciales de la TNF	Duración de las sesiones y de la intervención	PCD y ámbito	Tamaño de efecto (IC 95%) y homogeneidad <sup>1</sup>	Referencias bibliográficas <sup>2</sup>
Sujecciones	<i>Entrenamiento del cuidador profesional, alternativas a las sujeciones:</i> educación del personal auxiliar en los cuidados individualizados para evitar sujeciones físicas	Sesiones grupales 1-6 h, 1/sem - 1/m, 7 m	GDS 4-7, residencia	-0.284 (-0.529, -0.039) k = 2, n = 268 Q = 0.28, p = 0.596	218, 220

<sup>1</sup> Se calculó el tamaño de efecto global (95% IC), que representa la diferencia entre el grupo experimental y el grupo de control al final de la intervención, dividida por la desviación estándar agrupada basal (<0.2 = no efecto relevante, 0.2-0.5 = efecto ligero, 0.5-0.8 = efecto moderado, >0.8 = efecto intenso); se aplicó un modelo de efectos fijos; k = número de ECAs incluidos; n = total de individuos analizados; la homogeneidad del efecto entre los estudios individuales se evaluó mediante la Q de Cochran (p < 0.05 indica heterogeneidad en los efectos). <sup>2</sup> Los ECAs de alta calidad están marcados con asterisco. <sup>3</sup> Los datos de estos ECAs no estuvieron disponibles o no se pudieron incluir en el meta-análisis. <sup>4</sup> Los datos de los participantes caucásicos y afroamericanos [139] y caucásicos no hispanos y cubano-americanos [141] se analizaron como estudios independientes. <sup>5</sup> Los datos de los participantes caucásicos no hispanos y cubano-americanos

[141] se analizaron como estudios independientes. <sup>6</sup> Los datos de los participantes hispanos y angloamericanos [142] se analizaron como estudios independientes. <sup>7</sup> Los datos de los participantes caucásicos no hispanos y cubano-americanos [141] y de los hispanos, caucásicos y afroamericanos [186] se analizaron como estudios independientes. <sup>8</sup> Los datos de los participantes hispanos, caucásicos y afroamericanos [186] se analizaron como estudios independientes.

AVDs = Actividades de la vida diaria; BPS = bienestar psicológico; CdV = calidad de vida; d = días; EATR = enfermedad de Alzheimer y trastornos relacionados; ECA = ensayo clínico aleatorizado; GDS = Escala de Deterioro Global [8]; IC = intervalo de confianza; m = meses; min = minutos; PCD = persona con demencia; sem = semanas; TNF = terapia no farmacológica.

cognitiva grupal en PCDs institucionalizadas que mostraban alteraciones conductuales. Se midieron los problemas de conducta [36], el control emocional [37] y las conductas disruptivas [39]. También se observaron mejoras conductuales [108] y una disminución del aislamiento [110] en PCDs no institucionalizadas que mostraban un menor grado de alteración conductual, y que recibieron estimulación cognitiva grupal enriquecida.

Las intervenciones especialmente diseñadas para la modificación de conducta (intervenciones conductuales), que fueron llevadas a cabo a través del cuidador familiar, propiciaron una reducción de las alteraciones conductuales en PCDs que mostraban síntomas de agitación [27, 32], agresividad [28], depresión [32] o conductas problemáticas [29]. Uno de estos ECAs comparó los efectos del manejo conductual, el haloperidol, la trazodona y una pastilla de placebo, observándose un efecto positivo que fue similar en los cuatro grupos, si bien el manejo conductual provocó menos reacciones adversas que el haloperidol y la trazodona [27]. En un ECA de alta calidad se compararon los efectos del manejo conductual y de los cuidados habituales. No se encontraron diferencias en dos escalas tradicionales de alteraciones de conducta, pero los cuidadores del grupo experimental comunicaron una reducción del 57% y del 52% en la frecuencia e intensidad de las conductas que habían sido identificadas como problemáticas al inicio de la intervención.

Cuatro ECAs midieron el efecto de la formación del cuidador profesional en el manejo general de la demencia sobre la conducta de PCDs institucionalizadas. Dos de los ensayos mostraron una disminución de la agitación tras el tratamiento [210, 217] y el meta-análisis concluyó con un ligero efecto positivo.

#### *TNFs para mejorar el estado de ánimo*

En dos estudios en los que se emplearon intervenciones multicomponente en la PCD (estimulación cognitiva grupal enriquecida) se observó una mejora progresiva de los síntomas afectivos que alcanzó la significación estadística tras un año de intervención. Aunque no se menciona explícitamente, la prevalencia inicial de síntomas depresivos en estos ECAs era probablemente baja [108, 109]. Otro ECA, en el que la duración de la intervención fue de 10 semanas, obtuvo resultados neutros [110]. El análisis combinado de los tres ECAs fue positivo (tabla 2).

En un ensayo de alta calidad se puso en práctica un programa individualizado de ejercicio físico combinado con estrategias de manejo conductual. Se animó a los cuidadores (cónyuges en el 80%) a encontrar actividades placenteras y a fomentar las interacciones positivas. Se obtuvieron mejoras que alcanzaron la significación estadística tras 3 meses de terapia intensiva, pero el efecto no se mantuvo tras 3 meses de terapia de mantenimiento, ni tras un seguimiento de 2 años [107].

### *TNFs para mejorar la CdV*

La adaptación del domicilio a las capacidades de la PCD acompañada de un asesoramiento y apoyo continuo al cuidador (intervenciones multicomponente en la PCD y el cuidador, asesoramiento en el domicilio) produjo una mejoría en la CdV percibida por la PCD [204]. En otra intervención similar, con sesiones más espaciadas temporalmente, en la que se midió la CdV según el cuidador, se obtuvo un resultado neutral [209].

### *TNFs para la mejora del estado de ánimo del cuidador*

Cuatro categorías de TNFs mostraron ligeros beneficios en el estado de ánimo de los cuidadores familiares de PCDs que vivían en la comunidad. Para manejar el estrés derivado de la tarea de cuidar, los programas de formación del cuidador añadieron las técnicas de reestructuración cognitiva y de solución de problemas a los componentes informativos y emocionales de los grupos de apoyo tradicionales. Se obtuvo una respuesta especialmente positiva en los cuidadores que presentaban depresión [131] o ansiedad [145] elevadas al comienzo de la intervención, y pudo establecerse una relación entre la disminución en la implicación emocional y la mejora del estado de ánimo tras la finalización del tratamiento [132]. Una intervención de corte cognitivo-conductual fue superior a una intervención predominantemente informativa y de apoyo emocional en un estudio [142], pero otros dos ensayos comparativos no mostraron diferencias [129,143].

La formación del cuidador en las estrategias de afrontamiento a través de sesiones individuales resultó especialmente eficaces en cuidadores que presentaban morbilidad psicológica [134] y cuando se empleó un enfoque emocional [125]. Un programa basado en las interacciones familiares [141] y otro basado en la información [125], no mejoraron el estado de ánimo del cuidador. Complementar la formación del cuidador con otros componentes (intervención multicomponente al cuidador) también mejoró el estado de ánimo del cuidador. Por ejemplo, en un estudio se observó que, tras 6 meses de intervención, la prevalencia de depresión fue más baja en los cuidadores que recibieron formación en el domicilio y participaron en un grupo de apoyo telefónico, con respecto de los cuidadores que sólo recibieron apoyo mínimo (12.6 vs. 22.7%,  $p = 0.001$ ) [186].

La implementación de sistemas computarizados o telefónicos en el domicilio para facilitar la comunicación entre los familiares cuidadores (apoyo al cuidador, dispositivos electrónicos) mejoró el estado de ánimo del cuidador tras 6–12 meses de uso. En un ensayo clínico de alta

calidad se logró una reducción de los síntomas depresivos y de los problemas de ansiedad, pero solamente en las personas que partían de un nivel medio-bajo de control interno [161]. Factores como la edad [162], el parentesco y la raza [141] fueron útiles a la hora de predecir los resultados obtenidos en otros ECAs.

### *TNFs para la mejora del BPS del cuidador*

El BPS del cuidador (cuidador familiar o profesional), mejoró de forma importante tras 8 ó 10 semanas de estimulación cognitiva grupal en PCDs que acudían a centros de día o que estaban institucionalizadas. En cuanto a las intervenciones específicamente diseñadas para mejorar el BPS del cuidador, únicamente tuvieron éxito las intervenciones combinadas en el cuidador. Por ejemplo, en un programa de larga duración en el que se ofreció asesoramiento y apoyo continuado a los cuidadores. Este programa mejoró la respuesta del cuidador a los problemas de memoria y conducta de la PCD, la satisfacción con el apoyo social recibido y la carga subjetiva, beneficios que se correlacionaron con el retraso de la institucionalización [183].

### *TNFs para la mejora de la CdV del cuidador*

Dos intervenciones altamente individualizadas basadas en una valoración exhaustiva de la PCD y del cuidador (intervención multicomponente en la PCD y el cuidador, asesoramiento en el domicilio) mejoraron la CdV del cuidador. En una de ellas, evaluada en un ECA de alta calidad, una enfermera gestionó servicios, formó y apoyó al familiar cuidador a través de visitas en el domicilio. Se consiguió una mejoría en la CdV del cuidador tras 6 meses de intervención, que persistía tras otros 6 meses de seguimiento [208].

### *TNFs para la reducción de sujeciones*

La formación del cuidador profesional en medidas alternativas a las sujeciones consiguió reducir el empleo de sujeciones mecánicas en PCDs institucionalizadas, en comparación con grupos de control que recibieron los cuidados habituales. No se encontraron diferencias entre el grupo experimental y el grupo de control en cuanto al número de caídas, movilidad [220] y uso de fármacos psicotrópicos [218, 220] al final de la intervención, pero se observó un aumento de la agitación en el grupo experimental en uno de los ECAs [218].

## Discusión

Esta revisión proporciona una valoración exhaustiva de las intervenciones no farmacológicas empleadas en la demencia. Partiendo de las revisiones publicadas en este campo, el análisis se extendió a todas las TNFs documentadas [224–227]. La mayor parte de los ECAs mostraron resultados positivos y para la mayoría de los dominios pudieron establecerse recomendaciones sólidas (de grados A o B) (fig. 3, tabla 2). La ausencia de una relación clara entre la calidad de los ECAs y resultados positivos indica que las tasas de éxito observado en las intervenciones no pueden atribuirse únicamente al sesgo de publicación (fig. 2). Con el fin de obtener evidencias de gran calidad, aplicamos criterios de inclusión rigurosos y bien definidos, como limitar los ECAs candidatos a aquellos en los que estuviera documentado el deterioro cognitivo de etiología degenerativa en todos los participantes.

### *Problemas metodológicos*

A pesar de la gran cantidad de ECAs incluidos en un primer momento, la proporción de estudios de gran calidad resultó ser baja (fig. 2). Limitaciones tales como grupos pequeños y mal definidos bien podrían ser un reflejo de la falta de apoyo económico al que se enfrentan este tipo de investigaciones. Otros problemas, como intervenciones mal definidas, ausencia de un modelo teórico, y falta de medidas ciegas para evaluar los resultados, son dificultades metodológicas típicas encontradas en este campo de investigación. Albergamos la esperanza de que los ECAs de baja calidad sean el sustrato sobre el que germine un mayor número de ECAs de alta calidad en años próximos. En ocasiones se emplearon gran número de medidas de eficacia, a la vez que faltaban ajustes de comparación múltiple. Además, la mayoría de los ECAs emplearon únicamente los cuidados habituales o atención mínima como grupo de control. En las situaciones en las que el grupo experimental y el grupo de control estaban expuestos a condiciones similares de atención social, la probabilidad de obtener un resultado positivo fue menor, y la especificidad del efecto quedó desdibujada. Por otro lado, muchos de los estudios carecían de un modelo teórico con un agente activo definido y dirigido hacia un determinado efecto. Por el contrario, las investigaciones se han orientado en muchas ocasiones hacia el desarrollo y evaluación de intervenciones multicomponente sobre la PCD, el cuidador, o ambos, y prácticamente la mitad de las recomendaciones se refieren a intervenciones multicomponente, que producen mejoría en varios dominios. Por tanto, es difícil saber qué componentes funcionaron, cómo y en quién.

### *Hallazgos clave*

Las intervenciones multicomponente basadas en apoyo y formación del cuidador lograron retrasar la institucionalización de la persona con EATR (fig. 3), con una modesta inversión de recursos. Este resultado, importante tanto en lo que respecta a la CdV como a los costes generados, no se encontró en ningún otro estudio de alta calidad. Para otros resultados (cognición, AVDs, conducta, estado de ánimo), la magnitud del efecto fue similar al observado con el uso de fármacos (tabla 3) [228]. Debido a la ausencia generalizada de efectos secundarios y su flexibilidad a la hora de ser adaptadas a casos individuales, las TNFs deberán ser la terapia de primera elección para modificar AVDs o conductas concretas [229, 230]. Además, las TNFs parecen obtener una mayor eficacia que los fármacos en varios dominios (CdV, BPS del cuidador, CdV del cuidador). Pero lejos de ver en las TNF una alternativa a los fármacos, ambas aproximaciones deberían considerarse como complementarios [18, 19, 21, 45, 108, 109].

Algunas intervenciones (p.ej. entrenamiento cognitivo, entrenamiento de AVDs) estaban dirigidas a obtener beneficios específicos en los dominios objetivo, mientras que otras (p.ej. reminiscencia, actividades lúdicas) tendrían efectos más difusos. Las TNFs para las que no fue posible obtener ningún tipo de recomendación fueron: estimulación eléctrica transcutánea, ejercicio físico, música, reminiscencia, masaje y tacto, actividades lúdicas, luz, estimulación multisensorial, apoyo y psicoterapia, validación, gestión de casos y cuidados de respiro. Los problemas incluían desde la falta de estudios a la falta de medidas adecuadas, pasando por un diseño inadecuado y la duración insuficiente de algunas intervenciones.

Los factores predictivos de respuesta fueron estudiados a fondo en intervenciones con cuidadores [133, 134, 159, 161, 183, 227], pero no en las PCDs. Las muestras fueron seleccionadas en muchas ocasiones en función de los objetivos de la intervención (p.ej. PCDs con trastornos de conducta eran seleccionados para intervenciones conductuales). También se encontró un sesgo similar en las escalas para medir la respuesta al tratamiento. A pesar de que la gran mayoría de participantes en los estudios de TNFs eran mujeres, en sólo dos ECAs se realizaron análisis en función del sexo [42, 109]. Algunos estudios sugieren que es posible encontrar mayor respuesta cognitiva, funcional y conductual en casos menos avanzados de demencia [231, 232], pero estas hipótesis apenas han sido exploradas [212].

### *Limitaciones*

El mapa y las definiciones de las categorías de intervención, así como las subcategorías, fueron acordadas por consenso entre los miembros del grupo de expertos. Debido a la naturaleza compleja de las intervenciones (especialmente en el caso de las intervenciones multicomponente) fue en ocasiones difícil clasificarlas, por lo que estas categorías están sujetas a posibles modificaciones futuras. A pesar de que la metodología empleada en esta revisión fue rigurosa, la necesidad de lograr una mayor cobertura obligó a incluir ECAs de baja calidad, con los problemas de sesgo metodológico que eso conlleva en varios terrenos. Muchos de los estudios incluidos en esta revisión no habrían cumplido con los requisitos metodológicos de las revisiones Cochrane. En estos momentos están siendo preparadas revisiones Cochrane sobre estimulación cognitiva y gestión de casos que esperamos con interés.

### *Investigaciones futuras*

Personas con enfermedades médicas, con deficiencias sensoriales o cuya lengua nativa fuese diferente fueron excluidos con frecuencia de los estudios. Además, apenas se han publicado estudios realizados en personas con demencia severa, a pesar de ser un grupo tan numeroso. Por eso es necesario desarrollar programas específicos para estos grupos tan abandonados. Un área de creciente interés es el estudio de las variables que podrían actuar como mediadores de respuesta (es decir, aquellas variables que son susceptibles de ser modificadas por medio de una intervención y que predicen la respuesta). Algunos de estos mediadores potenciales (p.ej. la angustia (distress) del cuidador), fueron incluidos en el dominio de BPS, otros (como el nivel de conocimientos del cuidador o las actitudes y creencias sobre la demencia), fueron excluidos de esta revisión. Un mejor conocimiento de los predictores y mediadores de respuesta ayudará a seleccionar y optimizar las intervenciones en un futuro, permitiendo su adaptación a las características, circunstancias y necesidades individuales [154, 183, 199, 233]. Uno de los grandes retos dentro de este campo nos lo ofrece la metodología de investigación: (a) las intervenciones deberían estar mejor descritas para facilitar su replicabilidad; (b) la imposibilidad de utilizar un placebo (tanto la intervención como las condiciones aplicadas al grupo control no son ocultables) pone de manifiesto la importancia de diseñar procedimientos de evaluación ciega más elaborados; (c) tanto la dosis de cada componente, como los efectos diferenciales de los mismos, ganarán importancia por el impacto que tienen en la relación cos-

te/beneficio (d) el tema de la contaminación entre grupos de estudio debería ser abordado con detalle, y (e) la motivación del terapeuta podría tener un efecto sobre los resultados, y esto debería ser controlado. Es evidente que hacen falta más ECAs, especialmente en áreas de uso generalizado, con un marco teórico sólido, y que pueden ser claramente definidas y aplicadas a un coste relativamente bajo. En especial, se necesitan grandes ECAs de alta calidad en las áreas de reminiscencia, uso de música y ejercicio físico.

En el futuro sería rentable poder comparar las distintas respuestas generadas por tipos de intervenciones diferentes. Pero hasta que los efectos de las intervenciones puedan ser delimitados con mayor precisión, seguirá siendo necesario incluir un grupo de cuidados habituales como grupo de control. Además, como se puede ver en muchas comparaciones de estudios farmacológicos, comparar dos intervenciones activas suele traer consigo una reducción del efecto, que a su vez hace que sea necesario trabajar con muestras de tamaños mucho mayores. Para la evaluación y el desarrollo de las primeras etapas de una intervención, se podrán escoger diseños más simples y de menor coste (p.ej. experimentos de caso único, ensayos cuasi-experimentales), que podrán, a su vez, preceder un ECA posterior, o incluso ser la única evidencia de la que dispongamos a la hora de elegir un tratamiento adecuado para casos aislados de conductas muy disruptivas para los que sea difícil, si no imposible, alcanzar el tamaño muestral necesario para realizar un ECA. De forma sistemática deberían ser tenidos en cuenta factores como la CdV y medidas de coste-eficacia.

### **Conclusión**

Los resultados de esta revisión señalan que las TNFs pueden contribuir de forma realista y asequible a la mejora y administración de cuidados en la EATR (tanto de los enfermos como de los cuidadores). Al contrario de lo que sucede con los fármacos, las intervenciones no farmacológicas suelen ser de bajo coste, centrándose el gasto en recursos humanos, y no en el empleo de costosas tecnologías o fármacos. Esto implica que las TNFs que hayan demostrado su eficacia podrán ser aplicadas de forma económica en países en vías de desarrollo. Pero por este mismo motivo, y desde un punto de vista puramente económico, no es posible obtener un retorno de la inversión en investigación y desarrollo con una intervención no farmacológica. La responsabilidad queda así en manos de gobiernos, fundaciones y organizaciones filantrópicas

que dispongan de fondos suficientes para realizar las inversiones necesarias y asegurar el desarrollo e investigación y diseminación de la efectividad de las TNFs. Los beneficios para las PCDs, sus cuidadores y la sociedad en general podrían ser excepcionales, requiriendo para ello una inversión modesta, y con un potencial de ahorro económico considerable.

## Agradecimientos

Fundación Maria Wolff pagó un módico sueldo a la Srta. Cruz, por su trabajo de documentación y clasificación de los 1.313 estudios examinados. Asimismo, cubrió los gastos de desplazamiento derivados de las tareas de diseño y supervisión del estudio del Dr. Olazarán y el Sr. Muñiz. También cubrió otros gastos menores (materiales empleados). (El objetivo de Fundación Maria Wolff es impulsar el desarrollo científico de los tratamientos en el campo de las demencias.) La Dra. Dymphna Hermans, del Grupo Cochrane de Demencia y Trastornos Cognitivos, aportó apoyo intelectual y logístico en la fase inicial de revisión de los ECAs (no recibió ningún tipo de compensación económica por esta labor).

## Bibliografía

- 1 Reisberg B, Javed A, Kenowsky S, Auer SR: Alzheimer's Disease; in Zaretsky HH, Richter EF III, Eisenberg MG (eds): *Medical Aspects of Disability*, ed 3. New York, Springer, 2005, pp 79–118.
- 2 Kitwood T: *Dementia Reconsidered: The Person Comes First*. Milton Keynes, Open University Press, 1997.
- 3 Reisberg B, Franssen EH, Souren LE, Auer SR, Akram I, Kenowsky S: Evidence and mechanisms of retrogenesis in Alzheimer's and other dementias: management and treatment import. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2002;17:202–212.
- 4 Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Sczufca M, for Alzheimer's Disease International: Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366:2112–2117.
- 5 Wimo A, Winblad B, Jönsson L: An estimate of the total worldwide societal costs of dementia in 2005. *Alzheimer Dementia* 2007;3: 81–91.
- 6 Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG: Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557–560.
- 7 Simon SD: *Statistical Evidence in Medical Trials: Mountain or Molehill, What Do the Data Really Tell Us?* New York, Oxford University Press, 2006.
- 8 Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T: The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982;139:1136–1139.
- 9 Zarit SH, Zarit JM, Reever KE: Memory training for severe memory loss: effects on senile dementia patients and their caregivers. *Gerontologist* 1982;22:373–377.
- 10 Beck C, Heacock P, Mercer S, Thatcher R, Sparkman C: The impact of cognitive skills remediation training on persons with Alzheimer's disease or mixed dementia. *J Geriatr Psychiatry* 1988;21:73–88.
- 11 Günther V, Fuchs D, Schett P, Meise U, Rhomberg HP: Kognitives Training bei organischem Psychosyndrom (Entrenamiento cognitivo en los síndromes psicorgánicos). *Dtsch Med Wochenschr* 1991; 116:846–851.
- 12 Heiss WD, Kessler J, Mielke R, Szelies B, Herholz K: Long-term effects of phosphatidylserine, pyritinol and cognitive training in Alzheimer's disease. *Dementia* 1994;5:88–98.
- 13 Quayhagen MP, Quayhagen M, Corbeil RR, Roth PA, Rodgers JA: A dyadic remediation program for care recipients with dementia. *Nurs Res* 1995;44:153–159.
- 14 Quayhagen MP, Quayhagen M, Corbeil RR, Hendrix RC, Jackson JE, Snyder L, et al: Coping with dementia: evaluation of four non-pharmacologic interventions. *Int Psychogeriatr* 2000;12:249–265.
- 15 Tappen RM, Roach KE, Applegate EB, Stowell P: Effect of a combined walking and conversation intervention on functional mobility of nursing home residents with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000;14:196–201.
- 16 Tappen RM, Williams CL, Barry C, Di Sesa D: Conversation intervention with Alzheimer's patients: increasing the relevance of communication. *Clin Gerontol* 2001;24:63–75.
- 17 Davis RN, Massman PJ, Doody RS: Cognitive intervention in Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001;15:1–9.
- 18 Cahn-Weiner DA, Malloy PF, Rebok GW, Ott BR: Results of a randomized placebo-controlled study of memory training for mildly impaired Alzheimer's disease patients. *Appl Neuropsychol* 2003;10:215–223.
- 19 Loewenstein DA, Acevedo A, Czaja SJ, Duara R: Cognitive rehabilitation of mildly impaired Alzheimer disease patients on cholinesterase inhibitors. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12:395–402.
- 20 Kawashima R, Okita K, Yamazaki R, Tajima N, Yoshida H, Taira M, et al: Reading aloud and arithmetic calculation improve frontal function of people with dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60A:380–384.
- 21 Tárraga L, Boada M, Modinos G, Espinosa A, Diego S, Morera A, Guitart M, Balcells J, Lopez OL, Becker JT: A randomised pilot study to assess the efficacy of an interactive, multimedia tool of cognitive stimulation in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1116–1121.
- 22 Galante E, Venturini G, Fiaccadori C: Computer-based cognitive intervention for dementia: preliminary results of a randomized clinical trial. *G Ital Med Lav Ergon* 2007;29: 26–32.
- 23 Rozzini L, Costardi D, Chilovi BV, Franzoni S, Trabucchi M, Padovani A: Efficacy of cognitive rehabilitation in patients with mild cognitive impairment treated with cholinesterase inhibitors. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:356–360.
- 24 Robinson K, Yates K: Effects of two caregiver-training programs on burden and attitude toward help. *Arch Psychiatr Nurs* 1994;8: 312–319.
- 25 Teri L, Logsdon RG, Uomoto J, McCurry SM: Behavioral treatment of depression in dementia patients: a controlled clinical trial. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1997;52:P159–P166.
- 26 Burgener SC, Bakas T, Murray C, Dunahee J, Tossey S: Effective caregiving approaches for patients with Alzheimer's disease. *Geriatr Nurs* 1998;19:121–126.
- 27 Teri L, Logsdon RG, Peskind E, Raskind M, Weiner MF, Tractenberg RE, et al: Treatment of agitation in AD: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Neurology* 2000;55: 1271–1278.
- 28 Gormley N, Lyons D, Howard R: Behavioural management of aggression in dementia: a randomized controlled trial. *Age Ageing* 2001;30:141–145.
- 29 Bourgeois, Michelle S, Schulz R, Burgio L, Beach S: Skills training for spouses of patients with Alzheimer's disease: outcomes of an intervention study. *J Clin Geropsychol* 2002;8:53–73.

- 30 Farran CJ, Gilley DW, McCann JJ, Bienias JL, Lindeman DA, Evans DA: Psychosocial interventions to reduce depressive symptoms of dementia caregivers: a randomized clinical trial comparing two approaches. *J Mental Health Aging* 2004;10:337–350.
- 31 Losada-Baltar A, Izal Fernandez de Troconiz M, Montorio Cerrato I, Marquez Gonzalez M, Perez Rojo G: Eficacia diferencial de dos intervenciones psicoeducativas para cuidadores de familiares con demencia. *Rev Neurol* 2004;38:701–708.
- 32 Teri L, McCurry SM, Logsdon R, Gibbons LE: Training community consultants to help family members improve dementia care: a randomized controlled trial. *Gerontologist* 2005;45:802–811.
- 33 Gonyea JG, O'Connor MK, Boyle PA, Project CARE: A randomized controlled trial of a behavioral intervention group for Alzheimer's disease caregivers. *Gerontologist* 2006;46:827–832.
- 34 Gant JR, Steffen AM, Lauderdale SA: Comparative outcomes of two distance-based interventions for male caregivers of family members with dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2007;22:120–128.
- 35 Woods RT: Reality orientation and staff attention: a controlled study. *Br J Psychiatry* 1979;134:502–507.
- 36 Baines S, Saxby P, Ehlert K: Reality orientation and reminiscence therapy: a controlled cross-over study of elderly confused people. *Br J Psychiatry* 1987;151:222–231.
- 37 Gerber GJ, Prince PN, Snider HG, Atchinson K, Dubois L, Kilgour JA: Group activity and cognitive improvement among patients with Alzheimer's disease. *Hosp Community Psychiatry* 1991;42:843–846.
- 38 Breuil V, De Rotrou J, Forette F, Tortrar D, Ganancia-Ganem A, Frambourt A, et al: Cognitive stimulation of patients with dementia: preliminary results. *Int J Geriatr Psychiatry* 1994;9:211–217.
- 39 Robichaud L, Hebert R, Desrosiers J: Efficacy of a sensory integration program on behaviors of inpatients with dementia. *Am J Occup Ther* 1994;48:355–360.
- 40 Bach D, Bach M, Böhmer F, Frühwald T, Grilc B: Reactivating occupational therapy: a method to improve cognitive performance in geriatric patients. *Age Ageing* 1995;24:222–226.
- 41 Spector A, Orrell M, Davies S, Woods B: Can reality orientation be rehabilitated? Development and piloting of an evidence-based programme of cognition-based therapies for people with dementia. *Neuropsychol Rehabil* 2001;11:377–397.
- 42 Spector A, Thorgrimsen L, Woods B, Royan L, Davies S, Butterworth M, Orrell M: Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia. *Br J Psychiatry* 2003;183:248–254.
- 43 Knapp M, Thorgrimsen L, Patel A, et al: Cognitive stimulation therapy for people with dementia: cost-effectiveness analysis. *Br J Psychiatry* 2006;188:574–580.
- 44 Politis AM, Vozzella S, Mayer LS, Onyike CU, Baker AS, Lyketsos CG: A randomized, controlled, clinical trial of activity therapy for apathy in patients with dementia residing in long-term care. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:1087–1094.
- 45 Onder G, Zanetti O, Giacobini E, Frisoni GB, Bartorelli L, Carbones G, et al: Reality orientation therapy combined with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: randomized controlled trial. *Br J Psychiatry* 2005;187:450–455.
- 46 Scherder EJ, Bouma A, Steen LM: Effects of 'isolated' transcutaneous electrical nerve stimulation on memory and affective behavior in patients with probable Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 1998;43:417–424.
- 47 Van Someren EJW, Scherder EJA, Swaab DF: Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) improves circadian rhythm disturbances in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998;12:114–118.
- 48 Scherder EJ, Bouma A: Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on behavior and memory in Alzheimer's disease may be stage-dependent. *Biol Psychiatry* 1999;45:743–749.
- 49 Scherder EJ, Van Someren EJ, Swaab DF: Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) improves the rest-activity rhythm in midstage Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* 1999;101:105–107.
- 50 Scherder EJ, Deijen JB, Vreeswijk SH, Sergeant JA, Swaab DF: Cranial electrostimulation (CES) in patients with probable Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* 2002;128:215–217.
- 51 Scherder E, Knol D, van Someren E, Deijen JB, Binnekade R, Tilders F, Sergeant J: Effects of low-frequency cranial electrostimulation on the rest-activity rhythm and salivary cortisol in Alzheimer's disease. *Neurorehabil Neural Repair* 2003;17:101–108.
- 52 Luijpen MW, Swaab DF, Sergeant JA, Scherder EJ: Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on self-efficacy and mood in elderly with mild cognitive impairment. *Neurorehabil Neural Repair* 2004;18:166–175.
- 53 Luijpen MW, Swaab DF, Sergeant JA, van Dijk KR, Scherder EJ: Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on memory in elderly with mild cognitive impairment. *Behav Brain Res* 2005;158:349–357.
- 54 Van Dijk K, Scheltens P, Luijpen MW, Sergeant JA, Scherder E: Peripheral electrical stimulation in Alzheimer's disease. *Dementia Geriatr Cogn Disord* 2005;19:361–368.
- 55 Van Dijk KRA, Luijpen MW, Van Someren EJW, Sergeant JA, Scheltens P, Scherder EJA: Peripheral electrical nerve stimulation and rest-activity rhythm in Alzheimer's disease. *J Sleep Res* 2006;15:415–423.
- 56 Scherder E, Knol D, van Tol MJ, van Someren E, Deijen JB, Swaab D, Scheltens P: Effects of high-frequency cranial electrostimulation on the rest-activity rhythm and salivary cortisol in Alzheimer's disease: a pilot study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22:267–272.
- 57 Scherder EJ, van Tol MJ, Swaab DF: High-frequency cranial electrostimulation (CES) in patients with probable Alzheimer's disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2006;85:614–618.
- 58 Scherder EJ, Vuijk PJ, Swaab DF, Van Someren EJ: Estimating the effects of right median nerve stimulation on memory in Alzheimer's disease: a randomized controlled pilot study. *Exp Aging Res* 2007;33:177–186.
- 59 Friedman R, Tappen RM: The effect of planned walking on communication in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:650–654.
- 60 Francese T, Sorrell J, Butler FR: The effects of regular exercise on muscle strength and functional abilities of late stage Alzheimer's residents. *Am J Alzheimer Dis* 1997;12:122–127.
- 61 Pomeroy VM, Warren CM, Honeycombe C, Briggs RS, Wilkinson DG, Pickering RM, et al: Mobility and dementia: is physiotherapy treatment during respite care effective? *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:389–397.
- 62 Cott CA, Dawson P, Sidani S, Wells D: The effects of a walking/talking program on communication, ambulation, and functional status in residents with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002;16:81–87.
- 63 Toulotte C, Fabre C, Dangremont B, Lensele G, Thevenon A: Effects of physical training on the physical capacity of frail, demented patients with a history of falling: a randomized controlled trial. *Age Ageing* 2003;32:67–73.
- 64 Scherder EJA, Van Paasschen J, Deijen J-B, Van der Knokke S, Orlebeke JFK, Burgers I, et al: Physical activity and executive functions in the elderly with mild cognitive impairment. *Aging Mental Health* 2005;9:272–280.
- 65 Van Uffelen JG, Chin A, Hopman-Rock M, Van Mechelen W: The effect of walking and vitamin B supplementation on quality of life in community-dwelling adults with mild cognitive impairment: a randomized, controlled trial. *Qual Life Res* 2007;16:1137–1146.
- 66 Van Uffelen JG, Chinapaw MJ, van Mechelen W, Hopman-Rock M: Walking or vitamin B for cognition in older adults with mild cognitive impairment? A randomised controlled trial. *Br J Sports Med* 2008;42:344–351.
- 67 Williams CL, Tappen RM: Effect of exercise on mood in nursing home residents with Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2007;22:389–397.
- 68 Riegler J: Comparison of a reality orientation program for geriatric patients with and without music. *J Music Ther* 1980;17:26–33.
- 69 Groene RW: Effectiveness of music therapy 1:1 intervention with individuals having senile dementia of the Alzheimer's type. *J Music Ther* 1993;30:138–157.

- 70 Lord TR, Garner JE: Effects of music on Alzheimer patients. *Percept Mot Skills* 1993; 76:451–455.
- 71 Silber F: The influence of background music on the performance of the Mini-Mental State Examination with patients diagnosed with Alzheimer's disease. *J Music Ther* 1999;36: 196–206.
- 72 Remington R: Calming music and hand massage with agitated elderly. *Nurs Res* 2002;51:317–323.
- 73 Liu G, Yuan LX: Clinical observation on acupuncture combined with music for treatment of Alzheimer disease (artículo en chino). *Zhongguo Zhen Jiu* 2005;25:390–392.
- 74 Svansdottir HB, Snaedal J: Music therapy in moderate and severe dementia of Alzheimer's type: a case-control study. *Int Psychogeriatr* 2006;18:613–621.
- 75 Tabourne CES: The effects of a life review program on disorientation, social interaction and self-esteem of nursing home residents. *Int J Aging Hum Dev* 1995;41:251–266.
- 76 Thorgrimsen L, Schweitzer P, Orrell M: Evaluating reminiscence for people with dementia: a pilot study. *Arts Psychother* 2002; 29:93–97.
- 77 Lai CKY, Chi I, Kayser-Jones J: A randomized controlled trial of a specific reminiscence approach to promote the well-being of nursing home residents with dementia. *Int Psychogeriatr* 2004;16:33–49.
- 78 Haight BK, Gibson F, Michel Y: The Northern Ireland life review/life storybook project for people with dementia. *Alzheimers Dement* 2006;2:56–58.
- 79 Tadaka E, Kanagawa K: Effects of reminiscence group in elderly people with Alzheimer disease and vascular dementia in a community setting. *Geriatr Gerontol Int* 2007;7: 167–173.
- 80 Schnelle JF: Treatment of urinary incontinence in nursing home patients by prompted voiding. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:356–360.
- 81 Tappen RM: The effect of skill training on functional abilities of nursing home residents with dementia. *Res Nurs Health* 1994; 17:159–165.
- 82 Coyne ML, Hoskins L: Improving eating behaviors in dementia using behavioral strategies. *Clin Nurs Res* 1997;6:275–290.
- 83 McGilton KS, Rivera TM, Dawson P: Can we help persons with dementia find their way in a new environment? *Aging Ment Health* 2003;7:363–371.
- 84 Eaton M, Mitchell-Bonair IL, Friedmann E: The effect of touch on nutritional intake of chronic organic brain syndrome patients. *J Gerontol* 1986;41:611–616.
- 85 Woods DL, Craven RF, Whitney J: The effect of therapeutic touch on behavioral symptoms of persons with dementia. *Altern Ther Health Med* 2005;11:66–74.
- 86 Hawranik P, Johnston P, Deatrich J: Therapeutic touch and agitation in individuals with Alzheimer's disease. *West J Nurs Res* 2008;30:417–434.
- 87 Mitchell LA, Maercklein G: The effect of individualized special instructions on the behaviors of nursing home residents diagnosed with dementia. *Am J Alzheimer Dis Other Demen* 1996;11:23–31.
- 88 Oppikofer S, Albrecht K, Schelling HR, Wettstein A: Die Auswirkungen sozialer Unterstützung auf das Wohlbefinden dementer Heimbewohnerinnen und Heimbewohner: die Käferberg-Besucherstudie (Effects of social support on the well-being of demented institutionalized aged). *Z Gerontol Geriatrie* 2002;35:39–48.
- 89 Richards KC, Beck C, O'Sullivan PS, Shue VM: Effect of individualized social activity on sleep in nursing home residents with dementia. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1510–1517.
- 90 Ancoli-Israel S, Gehrman P, Martin JL, Shochat T, Marler M, Corey-Bloom J, Levi L: Increased light exposure consolidates sleep and strengthens circadian rhythms in severe Alzheimer's disease patients. *Behav Sleep Med* 2003;1:22–36.
- 91 Ancoli-Israel S, Martin JL, Gehrman P, Shochat T, Corey-Bloom J, Marler M, et al: Effect of light on agitation in institutionalized patients with severe Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:194–203.
- 92 Gasio PF, Krauchi K, Cajochen C, Someren E, Amrhein I, Pache M, Savaskan E, Wirz-Justice A: Dawn-dusk simulation light therapy of disturbed circadian rest-activity cycles in demented elderly. *Exp Gerontol* 2003;38:207–216.
- 93 Connell BR, Sanford JA, Lewis D: Therapeutic effects of an outdoor activity program on nursing home residents with dementia. *J Hous Elderly* 2007;21:195–209.
- 94 Dowling GA, Burr RL, Van Someren EJ, et al: Melatonin and bright-light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:239–246.
- 95 Baker R, Holloway J, Holtkamp CCM, Larson A, Hartman LC, Pearce R, Scherman B, Johansson S, Thomas PW, Wareing LA, Owens M: Effects of multi-sensory stimulation for people with dementia. *J Adv Nurs* 2003;43:465–477.
- 96 Staal JA, Sacks A, Matheis R, Collier L, Callia T, Hanif H, Kofman ES: The effects of Snoezelen (multi-sensory behavior therapy) and psychiatric care on agitation, apathy, and activities of daily living in dementia patients on a short term geriatric psychiatric inpatient unit. *Int J Psychiatry Med* 2007;37:357–370.
- 97 Milev RV, Kellar T, McLean M, et al: Multi-sensory stimulation for elderly with dementia: a 24-week single-blind randomized controlled pilot study. *Am J Alzheimer Dis Other Demen* 2008;23:372–376.
- 98 La Barge E, Rosenman LS, Leavitt K, Cristiani T: Counseling clients with mild senile dementia of the Alzheimer's type: a pilot study. *J Neurol Rehab* 1988;2:167–173.
- 99 Burns A, Guthrie E, Marino-Francis F, et al: Brief psychotherapy in Alzheimer's disease: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2005;187:143–147.
- 100 Robb S, Stegman CE, Wolanin MO: No research versus research with compromised results: a study of validation therapy. *Nurs Res* 1986;35:113–118.
- 101 Toseland RW, Diehl M, Freeman K, Manzanares T, Naleppa M, McCallion P: The impact of validation group therapy on nursing home residents with dementia. *J Appl Gerontol* 1997;16:31–50.
- 102 Sun Y, Zhu P, Zhang M, Zhang Y: Clinical observation on Yuanluo Tongjing needling method for treatment of mild cognitive impairment (in Chinese). *Zhongguo Zhen jiu* 2007;27:810–812.
- 103 Solé-Padullés C, Bartrés-Faz D, Junqué C, et al: Repetitive transcranial magnetic stimulation effects on brain function and cognition among elders with memory dysfunction: a randomized sham-controlled study. *Cereb Cortex* 2006;16:1487–1493.
- 104 Suhr J, Anderson S, Tranel D: Progressive muscle relaxation in the management of behavioural disturbance in Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rehab* 1999;9:31–44.
- 105 Koltai DC, Welsh-Bohmer KA, Schmechel DE: Influence of anosognosia on treatment outcome among dementia patients. *Neuropsychol Rehab* 2001;11:455–475.
- 106 Rapp SR, Brenes R, Marsh AP: Memory enhancement training for older adults with mild cognitive impairment: a preliminary study. *Aging Mental Health* 2002;6:5–11.
- 107 Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, Logsdon RG, Buchner DM, Barlow WE, et al: Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290: 2015–2022.
- 108 Chapman SB, Weiner MF, Rackley A, Hynan LS, Zientz J: Effects of cognitive-communication stimulation for Alzheimer's disease patients treated with donepezil. *J Speech Lang Hear Res* 2004;47:1149–1164.
- 109 Olazarán J, Muñoz R, Reisberg B, Peña-Casanova J, del Ser T, Cruz-Jentoft AJ, et al: Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 2004;63:2348–2353.
- 110 Tadaka E, Kanagawa K: A randomized controlled trial of a group care program for community-dwelling elderly people with dementia. *Jpn J Nurs Sci* 2004;1:19–25.
- 111 Van de Winckel A, Fey H, De Weerd W, Dom R: Cognitive and behavioural effects of music-based exercises in patients with dementia. *Clin Rehabil* 2004;18:253–260.



- 112 Jablonski RA, Reed D, Maas ML: Care intervention for older adults with Alzheimer's disease and related dementias: effect of family involvement on cognitive and functional outcomes in nursing homes. *J Gerontol Nurs* 2005;31:38-48.
- 113 McCurry SM, Gibbons LE, Logsdon RG, Vitiello MV, Teri L: Nighttime insomnia treatment and education for Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:793-802.
- 114 Poon P, Hui E, Dai D, Kwok T, Woo J: Cognitive intervention for community-dwelling older persons with memory problems: telemedicine versus face-to-face treatment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:285-286.
- 115 Stevens J, Killeen M: A randomised controlled trial testing the impact of exercise on cognitive symptoms and disability of residents with dementia. *Contemp Nurse* 2006;21:32-40.
- 116 Sung HC, Chang SM, Lee WL, Lee MS: The effects of group music with movement intervention on agitated behaviours of institutionalized elders with dementia in Taiwan. *Complement Ther Med* 2006;14:113-119.
- 117 Netz Y, Axelrad S, Argov E: Group physical activity for demented older adults feasibility and effectiveness. *Clin Rehabil* 2007;21:977-986.
- 118 Rolland Y, Pillard F, Klapouszczak A, Reynish E, Thomas D, Andrieu S, Riviere D, Vellas B: Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:158-165.
- 119 Burgener SC, Yang Y, Gilbert R, Marsh-Yant S: The effects of a multimodal intervention on outcomes of persons with early-stage dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2008;23:382-394.
- 120 Meguro M, Kasai M, Akanuma K, Ishii H, Yamaguchi S, Meguro K: Comprehensive approach of donepezil and psychosocial interventions on cognitive function and quality of life for Alzheimer's disease: the Osaka-Tajiri Project. *Age Ageing* 2008;37:469-473.
- 121 Troyer AK, Murphy KJ, Anderson ND, Moscovitch M, Craik FI: Changing everyday memory behaviour in amnesic mild cognitive impairment: a randomised controlled trial. *Neuropsychol Rehabil* 2008;18:65-88.
- 122 Zarit SH, Anthony CR, Boutselis M: Interventions with care givers of dementia patients: comparison of two approaches. *Psychol Aging* 1987;2:225-232.
- 123 Whitlatch CJ, Zarit SH, von Eye A: Efficacy of interventions with caregivers: a reanalysis. *Gerontologist* 1991;31:9-14.
- 124 Schmidt GL, Bonjean MJ, Wildem AC, Schefft BK, Steele DJ: Brief psychotherapy for caregivers of demented relatives: comparison of two therapeutic strategies. *Clin Gerontologist* 1988;7:109-125.
- 125 Sutcliffe C, Lerner S: Counselling carers of the elderly at home: a preliminary study. *Br J Clin Psychol* 1988;27:177-178.
- 126 Perkins RE, Poynton CF: Group counselling for relatives of hospitalized presenile dementia patients: a controlled study. *Br J Clin Psychol* 1990;29:287-295.
- 127 Hébert R, Leclerc G, Bravo G, Girouard D, Lefrançois R: Efficacy of a support group programme for care-givers of demented patients in the community: a randomized controlled trial. *Arch Gerontol Geriatr* 1994;18:1-14.
- 128 Hébert R, Girouard D, Leclerc G, Bravo G, Lefrançois R: The impact of a support group programme for care-givers on the institutionalisation of demented patients. *Arch Gerontol Geriatr* 1995;20:129-134.
- 129 Gendron C, Poitras L, Dastoor DP, Perodeau G: Cognitive-behavioral group intervention for spousal caregivers: findings and clinical considerations. *Clin Gerontologist* 1996;17:3-19.
- 130 McCurry SM, Logsdon RG, Vitiello MV, Teri L: Successful behavioral treatment for reported sleep problems in elderly caregivers of dementia patients: a controlled study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1998;53:P122-P129.
- 131 Ostwald SK, Hepburn KW, Caron W, Burns T, Mantell R: Reducing caregiver burden: a randomized psychoeducational intervention for caregivers of persons with dementia. *Gerontologist* 1999;39:299-309.
- 132 Hepburn KW, Tornatore J, Center B, Ostwald SW: Dementia family caregiver training: affecting beliefs about caregiving and caregiver outcomes. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:450-457.
- 133 Roberts J, Browne G, Milne C, Spooner L, Gafni A, Drummond-Young M, Le Gris J, Watt S, Le Clair K, Beaumont L, Roberts J: Problem-solving counseling for caregivers of the cognitively impaired: effective for whom? *Nurs Res* 1999;48:162-172.
- 134 Marriott A, Donaldson C, Tarrier N, Burns A: Effectiveness of cognitive-behavioural family intervention in reducing the burden of care in carers of patients with Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 2000;176:557-562.
- 135 Steffen AM: Anger management for dementia caregivers: a preliminary study using video and telephone interventions. *Behav Ther* 2000;31:281-299.
- 136 Castro CM, Wilcox S, O'Sullivan P, Baumann K, King AC: An exercise program for women who are caring for relatives with dementia. *Psychosom Med* 2002;64:458-468.
- 137 King AC, Baumann K, O'Sullivan P, Wilcox S, Castro C: Effects of moderate-intensity exercise on physiological, behavioral, and emotional responses to family caregiving: a randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:M26-M36.
- 138 Fung W-Y, Chien W-T: The effectiveness of a mutual support group for family caregivers of a relative with dementia. *Arch Psychiatr Nurs* 2002;16:134-144.
- 139 Burgio L, Stevens A, Guy D, Roth DL, Haley WE: Impact of two psychosocial interventions on white and African American family caregivers of individuals with dementia. *Gerontologist* 2003;43:568-579.
- 140 Burns R, Nichols LO, Martindale-Adams J, Graney MJ, Lummus A: Primary care interventions for dementia caregivers: 2-year outcomes from the REACH study. *Gerontologist* 2003;43:547-555.
- 141 Eisdorfer C, Szaja SJ, Loewenstein DA, Rubert MP, Argüelles S, Mitrani BV, et al: The effect of a family therapy and technology-based intervention on caregiver depression. *Gerontologist* 2003;43:521-531.
- 142 Gallagher-Thompson D, Coon DW, Solano N, Ambler C, Rabinowitz Y, Thompson LW: Change in indices of distress among Latino and Anglo female caregivers of elderly relatives with dementia: site-specific results from the REACH national collaborative study. *Gerontologist* 2003;43:580-591.
- 143 Hébert R, Lévesque L, Vezina J, Lavoie JP, Ducharme F, Gendron C, Preville M, Voyer L, Dubois MF: Efficacy of a psychoeducative group program for caregivers of demented persons living at home: a randomized controlled trial. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2003;58:S58-S67.
- 144 Martin-Cook K, Remakel-Davis B, Svetlik D, Hynan LS, Weiner MF: Caregiver attribution and resentment in dementia care. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2003;18:366-374.
- 145 Akkerman RL, Ostwald SK: Reducing anxiety in Alzheimer's disease family caregivers: the effectiveness of a nine-week cognitive-behavioral intervention. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2004;19:117-123.
- 146 Davis LL, Burgio LD, Buckwalter KC, Weaver M: A comparison of in-home and telephone-based skill training interventions with caregivers of persons with dementia. *J Ment Health Aging* 2004;10:31-44.
- 147 Beauchamp N, Irvine AB, Seeley J, Johnson B: Worksite-based internet multimedia program for family caregivers of persons with dementia. *Gerontologist* 2005;45:793-801.
- 148 Ducharme F, Lévesque L, Lachance L, Giroux F, Legault A, Préville M: 'Taking Care of Myself': efficacy of an intervention programme for caregivers of a relative with dementia living in a long-term care setting. *Int J Soc Res Pract* 2005;4:23-47.
- 149 Ducharme F, Lévesque L, Giroux F, Lachance L: Follow-up of an intervention program for caregivers of a relative with dementia living in a long-term care setting: are there any persistent and delayed effects? *Aging Ment Health* 2005;9:461-469.

- 150 Hepburn KW, Lewis M, Narayan S, Center B, Tornatore J, Bremer KL, et al: Partners in caregiving: a psychoeducation program affecting dementia family caregivers' distress and caregiving outlook. *Clin Gerontol* 2005;29:53–69.
- 151 Perren S, Schmid R, Wettstein A: Caregivers' adaptation to change: the impact of increasing impairment of persons suffering from dementia on their caregivers' subjective well-being. *Aging and Mental Health* 2006;10:539–548.
- 152 Gallagher-Thompson D, Gray HL, Tang PC, et al: Impact of in-home behavioral management versus telephone support to reduce depressive symptoms and perceived stress in Chinese caregivers: results of a pilot study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:425–434.
- 153 Hepburn K, Lewis M, Tornatore J, Sherman CW, Bremer KL: The Savvy Caregiver program: the demonstrated effectiveness of a transportable dementia caregiver psychoeducation program. *J Gerontol Nurs* 2007;33:30–36.
- 154 Márquez-González M, Losada A, Izal M, Pérez-Rojo G, Montorio I: Modification of dysfunctional thoughts about caregiving in dementia family caregivers: description and outcomes of an intervention programme. *Aging Ment Health* 2007;11:616–625.
- 155 Ulstein ID, Sandvik L, Wyller TB, Engedal K: A one-year randomized controlled psychosocial intervention study among family carers of dementia patients – effects on patients and carers. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24:469–475.
- 156 Moniz-Cook E, Elston C, Gardiner E, et al: Can training community mental health nurses to support family carers reduce behavioural problems in dementia? An exploratory pragmatic randomised controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:185–191.
- 157 Goodman CC, Pynoos J: A model telephone information and support program for caregivers of Alzheimer's patients. *Gerontologist* 1990;30:399–404.
- 158 Brennan PF, Moore SM, Smyth KA: The effects of a special computer network on caregivers of persons with Alzheimer's disease. *Nurs Res* 1995;44:166–172.
- 159 Bass DM, McClendon MJ, Brennan PF, McCarthy C: The buffering effect of a computer support network on caregiver strain. *J Aging Health* 1998;10:20–43.
- 160 Pillemer K, Suitor JJ: Peer support for Alzheimer's caregivers: is it enough to make a difference? *Res Aging* 2002;24:171–192.
- 161 Mahoney DF, Tarlow BJ, Jones RN: Effects of an automated telephone support system on caregiver burden and anxiety: findings from the REACH for TLC Intervention Study. *Gerontologist* 2003;43:556–567.
- 162 Winter L, Gitlin LN: Evaluation of a telephone-based support group intervention for female caregivers of community-dwelling individuals with dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2006;21:391–397.
- 163 Charlesworth G, Shepstone L, Wilson E, Thalanany M, Mugford M, Poland F: Does befriending by trained lay workers improve psychological well-being and quality of life for carers of people with dementia, and at what cost? A randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2008;12:1–78.
- 164 Seltzer MM, Litchfield LC, Kapust LR, Mayer JB: Professional and family collaboration in case management: a hospital-based replication of a community-based study. *Soc Work Health Care* 1992;17:1–22.
- 165 Weinberber M, Gold DT, Divine GW, Cowper PA, Hodgson LG, Schreiner PJ, et al: Social service interventions for caregivers of patients with dementia: impact on health care utilization and expenditures. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:153–156.
- 166 Yordi C, Du Nah R, Bostrom A, Fox P, Wilkinson A, Newcomer R: Caregiver supports: outcomes from the Medicare Alzheimer's Disease Demonstration. *Health Care Financ Rev* 1997;19:97–117.
- 167 Miller R, Newcomer R, Fox P: Effects of the Medicare Alzheimer's Disease Demonstration on nursing home entry. *Health Serv Res* 1999;34:691–714.
- 168 Newcomer R, Yordi C, Du Nah R, Fox P, Wilkinson A: Effects of the Medicare Alzheimer's Disease Demonstration on caregiver burden and depression. *Health Serv Res* 1999;34:669–689.
- 169 Newcomer R, Miller R, Clay T, Fox P: Effects of the Medicare Alzheimer's Disease Demonstration on Medicare expenditures. *Health Care Financ Rev* 1999;20:45–65.
- 170 Bass DM, Clark PA, Looman WJ, McCarthy CA, Eckert S: The Cleveland Alzheimer's managed care demonstration: outcomes after 12 months of implementation. *Gerontologist* 2003;43:73–85.
- 171 Clark PA, Bass DM, Looman WJ, McCarthy CA, Eckert S: Outcomes for patients with dementia from the Cleveland Alzheimer's Managed Care Demonstration. *Aging Ment Health* 2004;8:40–51.
- 172 Wishart L, Macerollo J, Loney P, King A, Beaumont L, Browne G, Roberts J: 'Special steps': an effective visiting/walking program for persons with cognitive impairment. *Can J Nurs Res* 2000;31:57–71.
- 173 Grant I, McKibbin CL, Taylor MJ, Mills P, Dimsdale J, Ziegler M, Patterson TL: In-home respite intervention reduces plasma epinephrine in stressed Alzheimer caregivers. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:62–72.
- 174 Lawton MP, Brody EM, Saperstein AR: A controlled study of respite service for caregivers of Alzheimer's patients. *Gerontologist* 1989;29:8–16.
- 175 Mohide EA, Pringle DM, Streiner DL, Gilbert JR, Muir G, Tew M: A randomized trial of family caregiver support in the home management of dementia. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:446–454.
- 176 Drummond MF, Mohide EA, Tew M, Streiner DL, Pringle DM, Gilbert JR: Economic evaluation of a support program for caregivers of demented elderly. *Int J Technol Assess Health Care* 1991;7:209–219.
- 177 Mittelman MS, Ferris SH, Steinberg G, Shulman E, Mackell JA, Ambinder A, Cohen J: An intervention that delays institutionalization of Alzheimer's disease patients: treatment of spouse-caregivers. *Gerontologist* 1993;33:730–740.
- 178 Mittelman MS, Ferris SH, Shulman E, Steinberg G, Ambinder A, Mackell JA, Cohen J: A comprehensive support program: effect on depression in spouse-caregivers of AD patients. *Gerontologist* 1995;35:792–802.
- 179 Mittelman MS, Ferris SH, Shulman E, Steinberg G, Levin B: A family intervention to delay nursing home placement of patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 1996;276:1725–1731.
- 180 Mittelman MS, Roth DL, Haley WE, Zarit SH: Effects of a caregiver intervention on negative caregiver appraisals of behavior problems in patients with Alzheimer's disease: results of a randomized trial. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2004;59:P27–P34.
- 181 Mittelman MS, Roth DL, Coon DW, Haley WE: Sustained benefit of supportive intervention for depressive symptoms in caregivers of patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2004;161:850–856.
- 182 Drentea P, Clay OJ, Roth DL, Mittelman MS: Predictors of improvement in social support: five-year effects of a structured intervention for caregivers of spouses with Alzheimer's disease. *Soc Sci Med* 2006;63:957–967.
- 183 Mittelman MS, Haley WE, Clay OJ, Roth DL: Improving caregiver well-being delays nursing home placement of patients with Alzheimer disease. *Neurology* 2006;67:1592–1599.
- 184 Mittelman MS, Roth DL, Clay OJ, Haley WE: Preserving health of Alzheimer caregivers: impact of a spouse caregiver intervention. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:780–789.
- 185 Gaugler JE, Roth DL, Haley WE, Mittelman MS: Can counseling and support reduce burden and depressive symptoms in caregivers of people with Alzheimer's disease during the transition to institutionalization? Results from the New York University Caregiver Intervention Study. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:421–428.
- 186 Belle SH, Burgio L, Burns R, et al: Enhancing the quality of life of dementia caregivers from different ethnic or racial groups. *Ann Intern Med* 2006;145:727–738.
- 187 Nichols LO, Chang C, Lummus A, et al: The cost-effectiveness of a behavior intervention with caregivers of patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:413–420.

- 188 Finkel S, Czaja SJ, Schulz R, Martinovich Z, Harris C, Pezzuto D: E-care: a telecommunications technology intervention for family caregivers of dementia patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:443-448.
- 189 Buckwalter KC, Gerdner L, Kohout F, Hall GR, Kelly A, Richards B, Sime M: A nursing intervention to decrease depression in family caregivers of persons with dementia. *Arch Psychiatr Nurs* 1999;13:80-88.
- 190 Gerdner LA, Buckwalter KC, Reed D: Impact of a psychoeducational intervention on caregiver response to behavioral problems. *Nurs Res* 2002;51:363-374.
- 191 Stolley JM, Reed D, Buckwalter KC: Caregiving appraisal and interventions based on the progressively lowered stress threshold model. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2002;17:110-120.
- 192 Chang BL: Cognitive-behavioral intervention for homebound caregivers of persons with dementia. *Nurs Res* 1999;48:173-181.
- 193 McCallion P, Toseland RW, Freeman K: An evaluation of a family visit education program. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:203-214.
- 194 Chu P, Edwards J, Levin J, Thompson J: The use of clinical case management for early stage Alzheimer's patients and their families. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2000;15:284-292.
- 195 Gitlin LN, Corcoran M, Winter L, Boyce A, Hauck WW: A randomized, controlled trial of a home environmental intervention: effect on efficacy and upset in caregivers and on daily function of persons with dementia. *Gerontologist* 2001;41:4-14.
- 196 Garand L, Buckwalter KC, Lubaroff D, Tripp-Reimer T, Frantz RA, Ansley TN: A pilot study of immune and mood outcomes of a community-based intervention for dementia caregivers: the PLST intervention. *Arch Psychiatr Nurs* 2002;16:156-167.
- 197 Gitlin LN, Winter L, Corcoran M, Dennis MP, Schinfeld S, Hauck WW: Effects of the home environmental skill-building program on the caregiver-care recipient dyad: 6-month outcomes from the Philadelphia REACH Initiative. *Gerontologist* 2003;43:532-546.
- 198 Gitlin LN, Hauck WW, Dennis MP, Winter L: Maintenance of effects of the home environmental skill-building program for family caregivers and individuals with Alzheimer's disease and related disorders. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:368-374.
- 199 Hilgeman MM, Allen RS, De Coster J, Burgo LD: Positive aspects of caregiving as a moderator of treatment outcome over 12 months. *Psychol Aging* 2007;22:361-371.
- 200 Nobili A, Riva E, Tettamanti M, Lucca U, Liscio M, Petrucci B, Porro GS: The effect of a structured intervention on caregivers of patients with dementia and problem behaviors: a randomized controlled pilot study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004;18:75-82.
- 201 Bottino CM, Carvalho IA, Alvarez AM, Avila R, Zukauskas PR, Bustamante SE, Andrade FC, Hototian SR, Saffi F, Camargo CH: Cognitive rehabilitation combined with drug treatment in Alzheimer's disease patients: a pilot study. *Clin Rehabil* 2005;19:861-869.
- 202 Martin-Cook K, Davis BA, Hynan LS, Weiner MF: A randomized, controlled study of an Alzheimer's caregiver skills training program. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2005;20:204-210.
- 203 Graff MJ, Vernooij-Dassen MJ, Thijssen M, Dekker J, Hoefnagels WH, Rikkert MG: Community based occupational therapy for patients with dementia and their caregivers: randomised controlled trial. *BMJ* 2006;333:1196.
- 204 Graff MJ, Vernooij-Dassen MJ, Thijssen M, Dekker J, Hoefnagels WH, Olderrikkert MG: Effects of community occupational therapy on quality of life, mood, and health status in dementia patients and their caregivers: a randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:1002-1009.
- 205 Graff MJL, Adang EMM, Vernooij-Dassen MJM, Dekker J, Jonsson L, Thijssen M, Hoefnagels WHL, Olde Rikkert MGM: Community occupational therapy for older patients with dementia and their caregivers: cost-effectiveness study. *BMJ* 2008;336:134-138.
- 206 Logsdon RG, McCurry SM, Teri L: Time-limited support groups for individuals with early stage dementia and their care partners: preliminary outcomes from a controlled clinical trial. *Clin Gerontol* 2006;30:5-19.
- 207 Stocking CB, Hougham GW, Danner DD, Patterson MB, Whitehouse PJ, Sachs GA: Empirical assessment of a research advance directive for persons with dementia and their proxies. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1609-1612.
- 208 Chien W, Lee Y: A disease management program for families of persons in Hong Kong with dementia. *Psychiatr Serv* 2008;59:433-436.
- 209 Gitlin LN, Winter L, Burke J, Chernet N, Dennis MP, Hauck WW: Tailored activities to manage neuropsychiatric behaviors in persons with dementia and reduce caregiver burden: a randomized pilot study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:229-239.
- 210 McCallion P, Toseland RW, Lacey D, Banks S: Educating nursing assistants to communicate more effectively with nursing home residents with dementia. *Gerontologist* 1999;39:546-558.
- 211 Finnema E, de Lange J, Dröes RM, Ribbe M, van Tilburg W: The quality of nursing home care: do the opinions of family members change after implementation of emotion-oriented care? *J Adv Nurs* 2001;35:728-740.
- 212 Finnema E, Dröes RM, Ettema T, Ooms M, Adèr H, Ribbe M, van Tilburg W: The effect of integrated emotion-oriented care versus usual care on elderly persons with dementia in the nursing home and on nursing assistants: a randomized clinical trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:330-343.
- 213 Richardson B, Kitchen G, Livingston G: The effect of education on knowledge and management of elder abuse: a randomized controlled trial. *Age Aging* 2002;31:335-341.
- 214 Schrijnemaekers V, van Rossum E, Candel M, Frederiks C, Derix M, Sielhorst H, van den Brandt P: Effects of emotion-oriented care on elderly people with cognitive impairment and behavioral problems. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:926-937.
- 215 Schrijnemaekers VJ, Van Rossum E, Candel MJ, Frederiks CM, Derix MM, Sielhorst H, van den Brandt PA: Effects of emotion-oriented care on work-related outcomes of professional caregivers in homes for elderly persons. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2003;58:S50-S57.
- 216 Kovach CR, Taneli Y, Dohearty P, Schlidt AM, Cashin S, Silva-Smith AL: Effect of the BACE intervention on agitation of people with dementia. *Gerontologist* 2004;44:797-806.
- 217 Teri L, Huda P, Gibbons L, Young H, van Leynseele J: STAR: a dementia-specific training program for staff in assisted living residences. *Gerontologist* 2005;45:686-693.
- 218 Testad I, Aasland AM, Aarsland D: The effect of staff training on the use of restraint in dementia: a single-blind randomised controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:587-590.
- 219 Hoeffer B, Talerico KA, Rasin J, Mitchell CM, Stewart BJ, McKenzie D, et al: Assisting cognitively impaired nursing home residents with bathing: effects of two bathing interventions on caregiving. *Gerontologist* 2006;46:524-532.
- 220 Huizing AR, Hamers JPH, Gulpers MJM, Berger MPF: Short-term effects of an educational intervention on physical restraint use: a cluster randomized trial. *BMC Geriatrics* 2006;6:17.
- 221 Robison J, Curry L, Gruman C, Porter M, Henderson CR, Pillemer K: Partners in caregiving in a special care environment: cooperative communication between staff and families on dementia units. *Gerontologist* 2007;47:504-515.
- 222 Wells Y, Jorm AF: Evaluation of a special nursing home unit for dementia sufferers: a randomized controlled comparison with community care. *Aust NZ J Psychiatry* 1987;21:524-531.
- 223 Rosen WG, Mohs RC, Davis KL: A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984;141:1356-1364.

- 224 American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life. *Am J Psychiatry* 1997;154(suppl): 1-39.
- 225 Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, et al: Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56: 1154-1166.
- 226 Brodaty H, Green A, Koschera A: Meta-analysis of psychosocial interventions for caregivers of people with dementia. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:657-664.
- 227 Livingston G, Johnston K, Katona C, Paton J, Lyketsos CG, Old Age Task Force of the World Federation of Biological Psychiatry: Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry* 2005;162:1996-2021.
- 228 Luijpen MW, Scherder EJA, Van Someren EJW, Swaab DF, Sergeant JA: Non-pharmacological interventions in cognitively impaired and demented patients: a comparison with cholinesterase inhibitors. *Rev Neurosci* 2003;14:343-368.
- 229 Bourgeois MS, Burgio LD, Schulz R, Beach S, Palmer B: Modifying repetitive verbalizations of community-dwelling patients with AD. *Gerontologist* 1997;37:30-39.
- 230 Bird M: Behavioural difficulties and cued recall of adaptive behaviour in dementia: experimental and clinical evidence. *Neuropsychol Rehab* 2001;11:357-375.
- 231 Bäckman L: Memory training and memory improvement in Alzheimer's disease: rules and exceptions. *Acta Neurol Scand Suppl* 1992;139:84-89.
- 232 McEvoy CL, Patterson RL: Behavioral treatment of deficit skills in dementia patients. *Gerontologist* 1986;26:475-478.
- 233 Woods B, Thorgrimsen L, Spector A, Royan L, Orrell M: Improved quality of life and cognitive stimulation therapy in dementia. *Aging Mental Health* 2006;10:219-226.