

Efectividad del entrenamiento cognitivo en pacientes con demencia leve a moderada

Revisión Sistemática

Cognitive training effectiveness for
mild to moderate dementia
patients. *A systematic review.*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTADORES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Junta de Andalucía



Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Efectividad del entrenamiento cognitivo en pacientes con demencia leve a moderada

Revisión sistemática

Cognitive training effectiveness
for mild to moderate dementia
patients. *A systematic review.*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Martín López, Juliana Ester

Efectividad del entrenamiento cognitivo en pacientes con demencia moderada y grave. Juliana Ester Martín López, Juan Máximo Molina Linde, Rebeca Isabel Gómez, José Luis Castro Campos y Juan Antonio Blasco Amaro.— Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad, 2020.

159 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

Depósito legal: SE 601-2020

1. Enfermedad de Alzheimer 2. Deterioro cognitivo 3. Demencia 4. Entrenamiento cognitivo I. Molina Linde, Juan Máximo II. Isabel Gómez, Rebeca III. Castro Campos, José Luis IV. Blasco Amaro, Juan Antonio V. Andalucía. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía VI. España. Ministerio de Sanidad.

Autores: Juliana Ester Martín-López, Juan Máximo Molina-Linde, Rebeca Isabel-Gómez, José Luis Castro-Campos y Juan Antonio Blasco-Amaro.

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 15 de noviembre de 2018 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 7 de diciembre de 2018)

Edita: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Salud y Familias

Junta de Andalucía

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.
41020 Sevilla. España – Spain
aetsa.csalud@juntadeandalucia.es
www.aetsa.org



Depósito legal: SE 601-2020

NIPO: en trámite

Cita sugerida:

Martín-López JE, Molina-Linde JM, Isabel-Gómez R, Castro-Campos JL, Blasco-Amaro JA. Efectividad del entrenamiento cognitivo en pacientes con demencia moderada y grave. Sevilla: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2020.

Efectividad del entrenamiento cognitivo en pacientes con demencia leve a moderada

Revisión sistemática

Cognitive training effectiveness
for mild to moderate dementia
patients. *A systematic review.*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Contribución de los autores

- Planificación y diseño de la investigación: Juliana Ester Martín López, Juan Máximo Molina Linde, Jose Luis Castro Campos y Juan Antonio Blasco Amaro.
- Documentación: Rebeca Isabel Gómez.
- Obtención de los datos: Juliana Ester Martín López y Juan Máximo Molina Linde.
- Análisis y presentación de resultados: Juliana Ester Martín López y Juan Máximo Molina Linde
- Elaboración del manuscrito: Juliana Ester Martín López.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por los autores.

Agradecimientos

Los autores de este informe agradecen el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones a los siguientes profesionales:

Francisco José Gómez García, Hospital Universitario Reina Sofía.

Cristobal Carnero, Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

Felix Viñuela, Unidad Deterioro Cognitivo del Hospital Virgen Macarena.

Eva Cuartero, Unidad de Demencia y Trastornos de la Conducta del Hospital de Valme.

Índice

Resumen estructurado	13
Executive summary	15
Introducción	17
Objetivo	23
Metodología	25
Resultados.....	39
Consideraciones de la implementación	77
Discusión.....	79
Conclusiones.....	85
Puntos clave.....	87
Referencias bibliográficas	89
Anexos.....	135

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Herramientas para la detección de demencia	18
Figura 1. Fórmula para la combinación de grupos	34
Figura 2. Diagrama de flujo	40
Figura 3. Resumen del riesgo de sesgo de los estudios incluidos	60
Figura 4. Comparación: Entrenamiento cognitivo <i>versus</i> control inmediatamente tras el tratamiento; desenlace: función cognitiva global.....	63
Figura 5. Funnel plot para la comparación: entrenamiento cognitivo <i>versus</i> control tras la intervención; desenlace: función cognitiva global.....	63
Figura 6. Comparación: Entrenamiento cognitivo <i>versus</i> control a medio plazo; desenlace: función cognitiva global	64
Figura 7. Comparación: entrenamiento cognitivo <i>versus</i> control al final del tratamiento; desenlace: progresión del deterioro cognitivo.....	65
Figura 8. Comparación: entrenamiento cognitivo <i>versus</i> control a medio plazo; desenlace: progresión del deterioro cognitivo	66
Figura 9. Comparación: entrenamiento cognitivo <i>versus</i> control al final del tratamiento; desenlace: calidad de vida y salud general	67
Figura 10. Comparación: entrenamiento cognitivo <i>versus</i> control al final del tratamiento; desenlace: memoria diferida	68
Figura 11. Comparación: entrenamiento cognitivo <i>versus</i> control al final del tratamiento; desenlace: lenguaje	69
Figura 12. Comparación: entrenamiento cognitivo <i>versus</i> control al final del tratamiento; desenlace: memoria inmediata	69
Figura 13. Comparación: entrenamiento cognitivo <i>versus</i> control al final del tratamiento; desenlace: fluencia verbal	70
Figura 14. Comparación: entrenamiento cognitivo <i>versus</i> control al final del tratamiento-duración de la intervención; desenlace: fluidez semántica.....	71
Figura 15. Comparación: entrenamiento cognitivo <i>versus</i> control al final del tratamiento; desenlace: sintomatología depresiva.....	72
Figura 16. Comparación: entrenamiento cognitivo <i>versus</i> control al final del tratamiento; desenlace: capacidad funcional para realizar actividades básicas. 73	
Figura 17. Comparación: entrenamiento cognitivo <i>versus</i> control al final del tratamiento; desenlace: capacidad funcional para realizar actividades instrumentales	74
Figura 18. Comparación: Entrenamiento cognitivo <i>versus</i> control al final del tratamiento; desenlace: Síntomas conductuales de demencia.....	75

Resumen estructurado

INTRODUCCIÓN

La demencia, un trastorno caracterizado por un deterioro cognitivo que afecta a uno o más dominios cognitivos, constituye la principal causa de discapacidad y dependencia en personas de edad avanzada. El entrenamiento cognitivo va dirigido a la mejora o mantenimiento de las habilidades cognitivas mediante la práctica repetida de ejercicios estandarizados y guiados en tareas estructuradas.

OBJETIVO

Evaluar la efectividad del entrenamiento cognitivo en pacientes adultos con diagnóstico de demencia y un nivel de gravedad leve-moderado.

MÉTODO

Para identificar estudios relevantes se desarrollaron estrategias de búsqueda específicas y se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas: *Ovid MEDLINE*, *EMBASE*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *International Clinical Trials Registry Platform* y *ClinicalTrials.gov*. Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados, publicados en cualquier idioma, que analizaran el efecto del entrenamiento cognitivo sobre resultados cognitivos y no cognitivos en personas con diagnóstico de demencia de grado leve-moderado frente a una intervención control. Dos revisores independientes llevaron a cabo la selección de los estudios y la extracción de los datos relevantes, a la vez que evaluaron el riesgo de sesgo mediante la herramienta *Cochrane Collaboration's Risk of Bias* para ensayos clínicos. Se realizó un metanálisis de los efectos del tratamiento utilizando un modelo de efectos aleatorios, se estimó la heterogeneidad estadística y se realizó un análisis de subgrupos para explorar posibles factores que pudieran justificarla. Se utilizó la herramienta *GradePro* para valorar la calidad de la evidencia.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Se incluyeron 18 ensayos con un total de 1483 pacientes, publicados entre 1993 y 2018 y realizados en 11 países a nivel mundial. A excepción de 1 ensayo de tipo cruzado, el diseño del resto de ensayos fue de grupos paralelos. La edad media de los participantes osciló entre los 65,9 y 86,0 años y el tiempo medio de escolaridad osciló entre los 4,3 y los 12,5 años. La duración de las sesiones de entrenamiento cognitivo osciló entre las 4 y 96 semanas. Como resultado, encontramos que en comparación con un grupo control y tras

finalizar el entrenamiento cognitivo, este puede tener efectos positivos grandes sobre la capacidad cognitiva global (Diferencia de Medias Estandarizada-DME-: 0,92, IC del 95 % de 0,35 a 1,48) y sobre subdominios como la memoria diferida y el lenguaje, así como un efecto positivo más discreto sobre la fluencia semántica de pacientes con demencia leve-moderada (calidad de la evidencia baja). Asimismo, encontramos evidencia de calidad moderada que muestra que el entrenamiento cognitivo probablemente tenga un efecto positivo moderado sobre la memoria inmediata de estos pacientes (DME: 0,69, IC del 95 % de 0,42 a 0,97). Este efecto positivo parece mantenerse a medio plazo (entre los 3 y 12 meses posteriores al tratamiento) para dominios como la fluencia verbal (calidad de la evidencia moderada). El entrenamiento cognitivo también puede asociarse a un enlentecimiento importante de la progresión clínica de la demencia y una disminución, más discreta, de la carga del cuidador inmediatamente después del tratamiento (calidad de la evidencia baja). No encontramos evidencia de un efecto significativo del entrenamiento cognitivo sobre la capacidad funcional para realizar actividades de la vida diaria, la calidad de vida o en el patrón de comportamiento tras la finalización del tratamiento o a medio plazo. Son necesarios estudios futuros con métodos rigurosos que minimicen los riesgos de sesgo y proporcionen un seguimiento a más largo plazo.

Executive summary

INTRODUCTION

Dementia, a disorder characterized by cognitive impairment that affects one or more cognitive domains, is the leading cause of disability and dependence in older people. Cognitive training is an approach that uses guided practice on structured tasks with the direct aim of improving or maintaining cognitive abilities.

OBJECTIVE

To assess the effectiveness of cognitive training in adult patients with a diagnosis of dementia and a mild-moderate level of severity.

METHODS

To identify relevant studies, we developed specific search strategies and consulted the following electronic databases: Ovid MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, International Clinical Trials Registry Platform and ClinicalTrials.gov. We included randomized controlled trials, published in any language, which analyzed the effect of cognitive training on cognitive and non-cognitive outcomes in people diagnosed with mild-moderate dementia *versus* a control intervention. Two independent reviewers carried out the study selection and the extraction of the relevant data and assessed the risk of bias using the Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool for clinical trials. We performed a meta-analysis of the effects of treatment using a random-effects model, estimated statistical heterogeneity and performed subgroup analyses to explore possible factors that could explain it. The GradePro tool was used to assess the quality of the evidence.

RESULTS AND CONCLUSIONS

18 trials were included with a total of 1483 patients, published between 1993 and 2018 and conducted in 11 countries in the world. With the exception of 1 cross-over trial, the rest of the trials were designed in parallel-groups. The mean age of participants was between 65.9 and 86.0 years and had received a mean between 4.3 and 12.5 years of education. The duration of the cognitive training sessions ranged from 4 to 96 weeks. As a result, we found that cognitive training compared to a control group, at end of treatment, may have large positive effects on global cognitive

ability (Standardised mean difference-SMD: 0.92; 95 % CI 0.35 to 1.48) and on specific subdomains such as delayed memory and language, as well as a more discrete positive effect on semantic fluency of patients with mild-moderate dementia (low-quality evidence). Likewise, we found moderate-quality evidence showing that cognitive training probably has a moderate positive effect on the immediate memory of these patients (SMD: 0.69, 95 % CI 0.42 to 0.97). This positive effect seems to be maintained in the medium term (3 to 12 months post treatment) for domains such as verbal fluency (moderate-quality evidence). Cognitive training may also be associated with a significant slower clinical progression of dementia and a more discrete decrease in the caregiver's burden immediately after treatment (low-quality evidence). We found no evidence of a significant effect of cognitive training on functional capacity, quality of life or behavioural symptoms at end of treatment or in the medium term. Future studies with rigorous methods that minimize the risks of bias and provide longer-term follow-up are needed.

Introducción

Descripción del problema de salud

La demencia es un trastorno caracterizado por un deterioro cognitivo que afecta a uno o más dominios cognitivos (aprendizaje y memoria, lenguaje, función ejecutiva, atención compleja, percepción-motor y/o cognición social)¹. Aunque el deterioro cognitivo puede ser un precursor de la demencia¹, a diferencia de ella, se trata de un estado clínico intermedio entre un nivel cognitivo normal y la demencia. La demencia constituye la principal causa de discapacidad y dependencia en personas de edad avanzada, y conlleva una morbilidad muy importante, lo que supone una carga social, sanitaria y económica de primera magnitud, que principalmente recae en los familiares². Además, la demencia con frecuencia conlleva un gran impacto en el individuo ya que afecta a sus habilidades básicas de la vida diaria y causa gran ansiedad y frustración, tanto a la persona que la sufre como a su familia y/o cuidador. Se estima que en 2010 vivían 35,6 millones de personas con demencia en todo el mundo, y se espera que las cifras casi se dupliquen cada 20 años, a 65,7 millones en 2030 y 115,4 millones en 2050³. En España, los datos sobre la incidencia de demencia oscilan entre el 8,6 y 32,3 %² (por 1.000 habitantes/año). El tipo de demencia más frecuente es la enfermedad de Alzheimer (que representa hasta el 70 % de los casos), seguida de otras formas como la demencia vascular, la demencia por cuerpos de Lewy y un grupo de enfermedades que pueden contribuir al desarrollo de demencia frontotemporal (degeneración lobar frontotemporal)⁴.

El uso generalizado de herramientas y cuestionarios para evaluar la demencia resulta particularmente útil tanto en entornos clínicos como en el ámbito experimental, porque además de permitir cuantificar el grado de deterioro cognitivo, también facilita el seguimiento de los resultados obtenidos por la intervención. Estas herramientas y cuestionarios se pueden clasificar, según el fin al que vayan dirigidas, en herramientas de detección (como por ejemplo el *Mini-Mental State Examination* –MMSE–), en cuestionarios extendidos del estado mental y en pruebas neuropsicológicas formales. La Tabla 1 resume las propiedades psicométricas de las herramientas de detección que se utilizan con más frecuencia en este ámbito. Además, otros cuestionarios y escalas son de gran ayuda a la hora de realizar la valoración funcional (por ejemplo, el índice de Barthel para valorar las actividades básicas de la vida diaria o el Índice de Lawton y Brody para la valoración de las actividades instrumentales de la vida diaria), para detectar sintomatología

depresiva y trastornos de la conducta (como por ejemplo la Escala de Blessed) así como para evaluar la calidad de vida de pacientes con demencia (por ejemplo, la escala para calidad de vida en demencia Cornell-Brown).

Tabla 1. Herramientas para la detección de demencia

Herramienta	Tiempo de administración (min)	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
MMSE	5 – 10	23/24	0,79	0,95
AMTS	3 – 4	6/7	0,81	0,84
Clock-drawing test	3	Método Shulman 2/3	0,86	0,96
6-CIT	3 – 4	7/8	0,90	1,0
GPCOG	6	10/11	0,82	0,83
Mini-Cog	3	Probablemente normal/ posible deterioro	0,76	0,89
TYM	5 – 10	30/31	0,73	0,88
MoCA	10	25/26	1,00	0,87
ACE-R	15 – 20	73/74	0,90	0,93

Tabla adaptada de Sheehan *et al.*, 2012⁵.

El texto en negrita indica que la puntuación para la demencia se establece según una dirección positiva. ACE-R, Addenbrookes Cognitive Assessment – Revisado; AMTS, Abbreviated Mental Test Score; GPCOG, General Practitioner assessment of Cognition; MIS, Memory Impairment Screen; MMSE, Mini-Mental State Examination; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; TYM, Test Your Memory.

Opciones terapéuticas

Las intervenciones diseñadas para mejorar el funcionamiento cognitivo y los problemas de memoria en las etapas más leves de la demencia pueden permitir a la persona afectada una mayor independencia e incluso minimizar el riesgo de desarrollar la discapacidad. Aunque no disponemos de ningún tratamiento que pueda curar la demencia, se han propuesto varios tratamientos que ralentizan la progresión de los síntomas cognitivos, mejoran la calidad de vida del paciente, y posponen la necesidad de cuidados especializados⁵⁻⁷. Estos tratamientos pueden ser farmacológicos, no farmacológicos, o ambos. En la actualidad, los medicamentos como los inhibidores de la colinesterasa y la memantina proporcionan beneficios limitados, por lo que existe un interés creciente en tratamientos no farmacológicos para pacientes con demencia⁶⁻⁸.

Las intervenciones cognitivas pueden definirse en términos generales como intervenciones que van dirigidas directa o indirectamente al funcionamiento cognitivo, a diferencia de las intervenciones que se centran principalmente en la función conductual (por ejemplo, la conducta errante), emocional (por ejemplo, la ansiedad) o física (por ejemplo, el

estilo de vida sedentario). Las intervenciones cognitivas han atraído considerablemente la atención de la comunidad científica por tratarse de intervenciones diseñadas específicamente para abordar los déficits en diferentes áreas de la cognición y por estar destinadas especialmente a adultos mayores^{8,9} y personas con enfermedades neurodegenerativas^{10,11}.

Se han descrito varios tipos de intervenciones no farmacológicas dirigidas a mejorar la función cognitiva de personas con demencia. Estas intervenciones pueden clasificarse en tres grandes categorías^{7,9}: la estimulación cognitiva, la rehabilitación cognitiva y el entrenamiento cognitivo. La **estimulación cognitiva** generalmente se administra en un entorno grupal, a menudo es de naturaleza recreativa e implica la realización de actividades cognitivas no específicas¹⁰⁻¹³. Algunos ejemplos de técnicas de estimulación cognitiva son las discusiones grupales, la orientación a la realidad y la terapia de reminiscencia. La **rehabilitación cognitiva**, por otra parte, va dirigida a enfoques más individualizados en los que se identifican de forma personalizada los objetivos a tratar más relevantes y se adoptan tratamientos inclusivos y estrategias compensatorias para manejar los síntomas y mejorar el funcionamiento diario del paciente^{9,13}.

En el caso concreto del **entrenamiento cognitivo**, éste se define como la práctica guiada en un conjunto de tareas estándar diseñadas para mejorar funciones cognitivas particulares, como la memoria, la atención o las funciones ejecutivas^{8,12,13}. Con este entrenamiento se pretende mejorar, o al menos estabilizar, el rendimiento de un dominio cognitivo concreto (también llamado efecto de transferencia cercana). Esta intervención se basa en los principios de plasticidad neuronal y restauración de las habilidades cognitivas, aunque también se espera que tenga efectos generalizados más allá del contexto del inmediato entrenamiento (también conocido como efecto de transferencia lejana).

No obstante, y a pesar de que estos tres grupos de intervenciones cognitivas surgen de diferentes disciplinas y persiguen objetivos muy diferentes, existe una considerable inconsistencia en la terminología utilizada en la literatura en relación a estos tres tipos de intervenciones cognitivas, especialmente en el uso de términos como “entrenamiento cognitivo” y “rehabilitación cognitiva”. Estos tres conceptos de intervención se utilizaron casi indistintamente en el pasado, y esta falta de precisión aún está presente en la clasificación de las intervenciones cognitivas en muchos estudios actuales. Además, muchos programas de intervención combinan diferentes técnicas de entrenamiento cognitivo con otros métodos de rehabilitación, lo que se suma a la ambigüedad existente sobre este tema.

Descripción de la intervención

El entrenamiento cognitivo consiste en la práctica repetida de ejercicios estandarizados y guiados, realizados con papel y lápiz o tareas informatizadas, dirigidas a mejorar áreas específicas de la cognición¹⁰. Este entrenamiento puede desarrollarse en diversos formatos y entornos (incluyendo consultas ambulatorias, instalaciones hospitalarias o incluso el ámbito doméstico del paciente), así como en forma de sesiones individuales o grupales. El objetivo principal del entrenamiento cognitivo es mejorar, o al menos, mantener la función en un dominio cognitivo determinado como la memoria, la atención o la planificación^{3,10}. El entrenamiento cognitivo se basa en la hipótesis de que la repetición de una actividad puede mejorar o mantener la capacidad funcional en el área que se entrena, más allá de la propia sesión de entrenamiento³.

Pero, ¿cómo **funciona** esta intervención para conseguir este objetivo? Tradicionalmente, las intervenciones dirigidas a mejorar la función cognitiva podían enmarcarse dentro de dos marcos conceptuales: un enfoque restaurador, y un enfoque compensatorio¹⁴. Las técnicas que emplea generalmente el entrenamiento cognitivo, como el ejercicio repetido de pruebas cognitivas estandarizadas con niveles de dificultad creciente y que van dirigidas a dominios cognitivos específicos, se enmarcan dentro del enfoque restaurador, en la que media la activación de la neuroplasticidad¹⁵. Estudios en animales y humanos han demostrado que la codificación, el almacenamiento y la recuperación de información en la memoria operativa está asociada con la actividad en la corteza prefrontal y la corteza parietal posterior^{16,17}. En consecuencia, el entrenamiento de esta red prefrontal-parietal común podría inducir neuroplasticidad que mejorase la función cognitiva efectiva de un sujeto¹⁸. El aumento de la activación cerebral que produce la práctica repetida de pruebas estandarizadas podría promover procesos de crecimiento y reparación sinápticos. De hecho, existe evidencia reciente que apoya esta teoría¹⁹ tras observar los cambios neurofisiológicos y cognitivos mediante imágenes de resonancia magnética funcional después del tratamiento en sujetos con deterioro cognitivo moderado. Los resultados mostraron cambios significativos en la activación cerebral, tanto en áreas cerebrales típicas como atípicas, así como en las redes relacionadas con la memoria. Además, se observó un mejor rendimiento cognitivo objetivo asociado con este tipo de intervenciones, incluso en la realización de tareas similares a las actividades de la vida diaria.

Los **beneficios** potenciales del entrenamiento de la función cognitiva de personas con demencia se han estudiado durante años. Se han realizado progresos a la hora de comprender cómo trabaja la memoria, la función cognitiva y los mecanismos de aprendizaje que han facilitado el desarrollo de enfoques más específicos para ayudar a mantener o mejorar el funcionamiento cognitivo y el bienestar de las personas con demencia, especialmente en las etapas iniciales. No obstante, y aunque en la actualidad disponemos de evidencia consistente sobre los efectos del entrenamiento cognitivo en personas de edad avanzada sanas^{20,21}, y con deterioro cognitivo leve¹², conocemos menos sobre los efectos del entrenamiento cognitivo en personas con demencia. En este sentido, disponemos de evidencia sobre la efectividad de este tipo de intervención^{7,22} en aquellas poblaciones y de su efecto positivo como estrategia eficaz para retrasar la aparición de deterioro cognitivo en adultos mayores²³. Sin embargo, las revisiones sistemáticas que analizan de forma estricta Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA) sobre el entrenamiento cognitivo han arrojado resultados menos consistentes²⁴⁻²⁶. Por ejemplo, en 2012 una revisión sistemática de 12 ECA encontró escasa o ninguna evidencia sobre el beneficio del entrenamiento cognitivo en la demencia vascular y en la enfermedad de Alzheimer⁸, mientras dos metaanálisis sobre esta intervención en sujetos con demencia mostraron resultados positivos de magnitud moderada²⁷ y ninguna evidencia de cambios clínicamente significativos en la función cognitiva²⁸. A pesar de que en los últimos años se ha observado un aumento del interés científico en la aplicación del entrenamiento cognitivo en pacientes con demencia, su eficacia se ha investigado en estudios a pequeña escala, tratándose con frecuencia de ensayos pequeños (tamaños muestrales típicos de 20 a 80 pacientes) y no exentos de limitaciones metodológicas^{8,28}. Hasta este momento se han publicado nuevos ensayos, revisiones sistemáticas^{24,25} y metanálisis²⁸, sin embargo, los beneficios asociados al entrenamiento cognitivo a la hora de mejorar o mantener la capacidad cognitiva, la calidad de vida y reducir la discapacidad de pacientes con demencia leve a moderada sigue sin estar clara.

Objetivo

El objetivo de esta revisión sistemática es evaluar la efectividad del entrenamiento cognitivo en pacientes adultos con diagnóstico de demencia y un nivel de gravedad leve-moderado.

Los objetivos específicos son:

- Evaluar el efecto del entrenamiento cognitivo sobre la función cognitiva y otros resultados no cognitivos en personas con demencia leve a moderada.
- Comparar los efectos del entrenamiento cognitivo con los obtenidos por la ausencia de tratamiento o el tratamiento habitual.
- Identificar y explorar los factores relacionados con la intervención y el diseño del ensayo que pueden estar asociados con la eficacia del entrenamiento cognitivo.

Estos objetivos se podrían traducir en la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la efectividad del entrenamiento cognitivo en pacientes con diagnóstico de demencia y un nivel de gravedad leve-moderado?

Metodología

Identificación de la evidencia

Inicialmente se llevó a cabo una primera búsqueda exploratoria para identificar síntesis de evidencia (revisiones sistemáticas, informes de evaluación de tecnologías y guías de práctica clínica basadas en evidencia) que proporcionaran una idea del volumen de literatura disponible sobre el tema de estudio y permitiera identificar los términos clave a utilizar en la estrategia de búsqueda. Posteriormente, desarrollamos estrategias de búsqueda específicas según el formato PICO (Población, Intervención, Comparación y Resultados-*Outcomes*-) empleando terminología libre y controlada para identificar los principales estudios relevantes. Las bases de datos electrónicas consultadas cubrieron un periodo de tiempo comprendido desde la creación de la base de datos hasta octubre de 2018 y fueron las siguientes:

- Medline: Interface: Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) *Epub Ahead of Print*, Ovid MEDLINE(R) *In-Process & Other Non-Indexed Citations* hasta el 26 de septiembre de 2018.
- EMBASE (*Evidence Based Medicine*): Interface: Embase.com, hasta el 28 de septiembre de 2018.
- *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), hasta el 28 de septiembre de 2018.
- *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) *Search Portal*, hasta el 1 de octubre de 2018.
- *ClinicalTrials.gov*, hasta el 1 de octubre de 2018.

Los detalles de las estrategias de búsqueda utilizadas en MEDLINE, EMBASE y *Cochrane* se muestran en el Anexo 1. Para la búsqueda en el resto de bases de datos se utilizaron estrategias abiertas empleando texto libre. Las búsquedas no se limitaron por fecha o por idioma.

Consulta de otros recursos

Además de la consulta en estas bases de datos, se revisaron manualmente las listas de referencias de los estudios identificados en busca de estudios adicionales relacionados con intervenciones de entrenamiento cognitivo en pacientes con demencia leve a moderada. En el caso de identificar estudios de datos no publicados y susceptibles de ser incluidos, se contactó con los correspondientes autores para intentar recuperarlos.

Selección de los estudios

Las referencias identificadas durante las búsquedas en las bases de datos electrónicas descritas se importaron en la sección de gestión de referencias de la aplicación informática Covidence (<https://www.covidence.org/>) donde se identificaron y eliminaron las referencias duplicadas. Dos revisores de forma independiente (EML y MML) filtraron el resto de referencias por título y resumen usando los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Tipos de estudios

Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados (también ensayos cruzados), en cualquier idioma, que proporcionaran información adecuada o se pudiera obtener a través del contacto con sus autores. Se excluyeron estudios con cualquier otro tipo de diseño, entre ellos, revisiones narrativas, resúmenes a congresos, comentarios, editoriales y cartas al editor.

Tipos de participantes

Se incluyeron los estudios en los que todos los pacientes eran adultos y tenían un diagnóstico médico de cualquier tipo de demencia. Dicho diagnóstico de demencia debía estar basado en criterios clínicos o diagnósticos bien establecidos, definidos por cualquier versión publicada hasta el momento de la realización de esta revisión, por las siguientes clasificaciones: la *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM), la *International Classification of Diseases* (ICD), el *National Institute of Neurological and Communicative Disorders Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA, incluyendo los criterios definidos por el grupo *National Institute on aging-Alzheimer's Association Workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease- NIA-AA*) o el *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* y la *Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences* (NINDS-AIREN). Además, el nivel de gravedad de la

demencia de los participantes incluidos debía ser entre leve a moderado y debía estar determinado por puntuaciones medias de 3–5 puntos a la Escala de deterioro global -*Global Dementia Score* (GDS) o puntuaciones equivalentes medidas con otras escalas (MMSE > 14 o CDR entre 0,5 y 1)²⁹. No se estableció ninguna restricción con respecto al tratamiento farmacológico concomitante de los pacientes incluidos (especialmente sobre el uso de inhibidores de la colinesterasa) y en los casos en los que estuvo disponible esta información se registró en la tabla de evidencia correspondiente.

Se incluyeron aquellos estudios primarios en los que solo una proporción de los participantes cumplía los criterios de inclusión (por ejemplo, gravedad de la demencia), siempre y cuando los resultados se presentaran de forma desagregada para este subgrupo de pacientes. Se excluyeron los estudios en los que no se proporcionaba información suficiente sobre la gravedad del deterioro cognitivo o de sus efectos en la función diaria del paciente.

Tipo de intervención

Se incluyeron los estudios en los que la intervención experimental consistía en cualquier técnica de entrenamiento cognitivo, entendido como la práctica guiada de un conjunto de actividades estándar, y diseñado para reflejar funciones cognitivas particulares¹³. Esta intervención debía de llevarse a cabo de forma repetida a lo largo del tiempo y con una duración mínima de un mes. Esta práctica podía llevarse a cabo de forma individual o en sesiones grupales, utilizando lápiz y papel o en forma de ejercicios computarizados siempre en base a fundamentos cognitivos explícitos y dirigidos a uno o múltiples dominios cognitivos en lugar de a una habilidad específica. Se incluyeron los estudios en los que la intervención se aplicó en cualquier contexto, tanto presencial (ambulatoria, hospitales de día, residencias), como no presencial o domiciliaria (uso de nuevas tecnologías y plataformas digitales), con o sin participación de cuidadores familiares. No se estableció ninguna restricción con respecto al nivel de dificultad de la intervención, su duración en el tiempo, o el número de sesiones de tratamiento.

El entrenamiento cognitivo puede compartir ciertas características con otros tratamientos dirigidos a la cognición (como la estimulación o la rehabilitación cognitiva). Por ello, siempre y cuando se considerara que el entrenamiento cognitivo era claramente el componente predominante, se incluyeron los estudios en los que la intervención implicaba tratamientos complejos orientados a la cognición. Estos tratamientos complejos también podían incluir elementos de estimulación cognitiva (como la orientación, por ejemplo), la rehabilitación (el establecimiento de objetivos, por ejemplo) o la psicoeducación (por ejemplo, el uso de estrategias cognitivas).

Se excluyeron de esta revisión los estudios que analizaban el uso combinado de diferentes técnicas de entrenamiento (salvo aquellos en los que los resultados se proporcionaban de forma independiente) o de otras intervenciones no farmacológicas como la práctica de ejercicio físico o la modificación de factores de riesgo cardiovascular.

Tipos de comparador

Se incluyeron los estudios en los que la intervención a comparar cumplía una de las siguientes opciones:

- Ausencia de tratamiento, considerando los grupos de pacientes descritos en los estudios como "sin tratamiento" (siempre que no estuviera referido a que habían suspendido el tratamiento). Dentro de esta opción también se incluyeron los estudios en los que la intervención experimental se ofreció al grupo de control una vez finalizado del estudio, de forma que el comparador fue el grupo de pacientes en lista de espera.
- Tratamiento estándar o habitual, entendiendo el mismo como la actividad terapéutica no estructurada que se realiza de forma habitual en la localidad de estudio en pacientes con demencia leve, pero no una intervención específica de entrenamiento cognitivo. Este tratamiento estándar podía incluir el tratamiento farmacológico, la asistencia a consultas clínicas, el contacto con equipos comunitarios de salud mental, la asistencia a hospitales de día o a organizaciones de voluntariado.
- Placebo o control activo, referido a los grupos de estudio en los que los pacientes participaban de forma activa en alguna variante diferente de la intervención experimental, normalmente con un número equivalente de sesiones de apoyo o visitas y con grados de contacto con los investigadores similares, pero sin ser sometidos a ninguna intervención estructurada.

Tipos de medidas de resultados (desenlaces)

Se incluyeron los estudios que incluían suficiente información sobre los desenlaces considerados como resultados primarios y secundarios relevantes para esta revisión. De esta forma, se incluyeron los estudios que incluían, como mínimo, una evaluación inicial y una evaluación posterior al tratamiento de alguno de los resultados descritos a continuación.

Desenlaces principales

Para pacientes con demencia

- Función cognitiva global al finalizar el tratamiento (es decir, inmediatamente después de la intervención) y a medio plazo (entre los 3 y 12 meses después de la finalización del tratamiento), determinada por los cambios respecto a las puntuaciones medias iniciales (también llamada puntuación de cambio) y medida con cuestionarios y escalas de medida de función cognitiva global (por ejemplo, el MMSE).
- Progresión del deterioro cognitivo al finalizar el tratamiento y a medio plazo, determinado por los cambios respecto a las puntuaciones medias iniciales, y medida con escalas de progresión de la enfermedad clínica (como por ejemplo, la *Clinical Dementia Rating Scale* (CDR) o la *Dementia Rating Scale* (DRS)).
- Calidad de vida, bienestar y salud general al finalizar el tratamiento y a medio plazo, determinada por los cambios respecto a las puntuaciones medias iniciales y medida con cuestionarios sobre calidad de vida (como por ejemplo, el *World Health Organization Quality of Life-Old- WHOQOLD*).

Desenlaces secundarios

Para pacientes con demencia

- Función específica para cada dominio cognitivo al finalizar el tratamiento y a medio plazo. Esta variable fue determinada mediante los cambios respecto a las puntuaciones medias iniciales para cada uno de los siguientes dominios de los cuestionarios neuropsicológicos utilizados: memoria inmediata, memoria diferida, atención y memoria operativa lenguaje (denominación), fluidez verbal y semántica, función ejecutiva y velocidad de procesamiento.
- Sintomatología depresiva al finalizar el tratamiento y a medio plazo, determinada por los cambios respecto a las puntuaciones medias iniciales a los cuestionarios sobre este tipo de sintomatología (como por ejemplo, el *Beck Depression Inventory*-BDI).
- Capacidad funcional para la realización de las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria al finalizar el tratamiento y a medio plazo, determinada por los cambios respecto a las puntuaciones medias iniciales a los cuestionarios como, por ejemplo, el *Modified Barthel Index* (MBI).

- Cambios en los síntomas conductuales y el patrón de comportamiento al finalizar el tratamiento y a medio plazo, determinada por los cambios respecto a las puntuaciones medias iniciales a los cuestionarios como el *Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia* (BPSD), por ejemplo.
- Tasas de abandono a lo largo del tratamiento, determinada mediante las diferencias en las tasas de pacientes en seguimiento.

Para el cuidador principal

- Satisfacción de los familiares al finalizar el tratamiento y a medio plazo, determinada por los cambios respecto a las puntuaciones medias iniciales y medidas con distintos cuestionarios autocumplimentados de depresión y/o ansiedad al final del tratamiento y a medio plazo.
- Carga derivada de la atención al paciente con demencia al finalizar el tratamiento y a medio plazo.

Siempre que fue posible, se escogieron los datos que procedían de cuestionarios y escalas publicadas y validadas para medir la variable en cuestión y, en caso contrario, se recopiló información sobre la validez del instrumento para decidir su aceptación. Los datos sobre puntuaciones a cuestionarios y herramientas se clasificaron en dominios cognitivos específicos siguiendo las directrices de manuales sobre cuestionarios neuropsicológicos^{30,31}.

Se obtuvieron los textos completos de los estudios potencialmente relevantes y de aquellos cuya inclusión era dudosa para comprobar que cumplían de forma explícita los criterios de inclusión/exclusión. Las discrepancias entre ambos revisores se resolvieron por consenso, contando con la participación de un tercer revisor (FGG) en los casos en los que no se llegó a un acuerdo.

Durante todo el proceso se documentó el número de registros obtenidos en la búsqueda, el número de estudios incluidos y excluidos y las razones de la exclusión. Con esta información se diseñó un diagrama de flujo siguiendo las directrices recogidas en la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)³².

Evaluación de la calidad

Dos revisores independientes (EML y MML) valoraron la calidad metodológica de los ECA incluidos utilizando la herramienta *Cochrane Collaboration's Risk of Bias* para ensayos clínicos³³. Siguiendo esta herramienta, se evaluó la calidad de cada estudio incluido en función a los siguientes dominios:

- La generación de la secuencia.
- La ocultación de la secuencia de asignación.
- El cegamiento de los participantes y de los profesionales.
- El cegamiento para la evaluación del resultado.
- La existencia de datos incompletos sobre los desenlaces.
- La notificación selectiva de los resultados.
- Otras fuentes de sesgo (desequilibrios iniciales entre grupos de estudio, actividad diagnóstica diferencial, administración al azar de una intervención de forma previa a la asignación que pudiera mejorar o disminuir el efecto de una intervención aleatoria posterior o existencia de contaminación, etc.)

Para cada uno de los dominios de esta herramienta, los dos revisores valoraron si los autores del estudio hicieron suficientes intentos para minimizar los sesgos en su estudio y los clasificaron como de “bajo riesgo”, “riesgo alto” o “riesgo indeterminado”. Las discrepancias se resolvieron mediante consenso y los resultados de la evaluación de los sesgos se resumieron en una tabla y un gráfico de 'riesgo de sesgo'. En los casos en los que se consideró necesario, esta evaluación se hizo de forma específica para cada desenlace. En los casos en los que no se dispuso de información suficiente para establecer un juicio, este hecho fue recogido explícitamente en el informe de revisión completo. Los resultados del metanálisis se interpretaron considerando los resultados en función del riesgo de sesgo.

Siempre que fue posible, valoramos la calidad de la evidencia para los desenlaces considerados clave o importantes siguiendo las indicaciones del Sistema GRADE. Además, elaboramos una tabla de "Resumen de hallazgos" para las variables de resultado con el uso del *software* GRADEpro, que se muestra en el Anexo 2.

Extracción de los datos

Ambos revisores (EML y MML) llevaron a cabo de forma independiente la extracción de los datos de cada ECA usando tablas estandarizadas disponibles en la plataforma informática Covidence. Las tablas diseñadas para la extracción de los datos, fueron tablas *ad hoc* que recogían las principales variables incluidas en cada estudio, así como una descripción de todos los estudios incluidos. En los casos en los que faltaban datos o había dudas sobre detalles metodológicos, se contactó con los autores de los estudios primarios. Se extrajo la información de cada uno de los estudios incluidos en relación a las siguientes variables:

- **Métodos utilizados:** asignación al azar, cegamiento y manejo del abandono de participantes.
- **Participantes:** características de los participantes en cuanto a número, sexo, edad, criterios de diagnóstico, gravedad del deterioro cognitivo, uso de medicamentos y criterios de exclusión.
- **Intervenciones:** duración, intensidad, tipo y frecuencia de las sesiones, tanto del entrenamiento cognitivo como de las intervenciones de control.
- **Desenlaces:** los resultados primarios incluyeron función cognitiva, progresión de la enfermedad y calidad de vida. Las variables de resultado secundarias incluyeron la función de dominios cognitivos específicos, sintomatología depresiva, capacidad funcional para la realización de actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, síntomas conductuales, tasas de abandono del tratamiento, satisfacción de los familiares y carga del cuidador. Para datos continuos, el efecto del tratamiento se midió usando la Diferencia de Medias (DM), o la Diferencia de Medias Estandarizada (DME) en el caso de que los estudios combinaran los resultados medidos con diferentes escalas de medida, con sus respectivos Intervalos de Confianza (IC) del 95 %. Para los resultados dicotómicos, el efecto de tratamiento se midió con *Odds ratios* (OR) y sus IC del 95 %.
- **Seguimiento:** duración, pérdidas o bajas durante el seguimiento, datos no proporcionados, etc.
- **Financiación del estudio.**
- **Declaración de conflictos de interés.**

Todas las discrepancias detectadas durante esta fase de extracción de datos se resolvieron mediante consenso. Posteriormente, todos los datos relevantes de los estudios incluidos se exportaron al *software* RevMan v 5.3 para su posterior análisis.

Síntesis de los datos y presentación de la evidencia

Después de registrar las características de cada ECA y su riesgo de sesgo, y siempre que los datos necesarios estuvieran disponibles, se realizó un metanálisis de los riesgos relativos (para variables binarias) y de DM (para las variables continuas) con el *software* informático RevMan v5.3. La síntesis cuantitativa de la evidencia se centró en la función cognitiva, progresión de la enfermedad y calidad de vida del paciente, clasificadas como desenlaces clave por su relevancia clínica. El análisis de otras variables de resultado, como la función de dominios cognitivos específicos, la sintomatología depresiva, la capacidad funcional, el abandono del tratamiento u otros desenlaces que podrían verse afectados por la intervención (cambios en el patrón de comportamiento, por ejemplo), también se analizaron, siempre y cuando la información estuviera disponible.

Para el análisis de variables continuas, si los estudios utilizaron la misma medida de resultado, el metanálisis se realizó utilizando los cambios en las puntuaciones medias a los cuestionarios desde el inicio del estudio, registrando la DM entre grupos de estudio con un intervalo de confianza (IC) del 95 %. En cambio, si el ensayo evaluaba el mismo resultado con el uso de diferentes herramientas de medida, se utilizó la DME (también conocida en ciencias sociales como *g de Hedges* ajustada), que es la diferencia de medias absoluta dividida por la desviación estándar combinada. En los casos en los que la desviación estándar para esa diferencia no estuviera disponible, esta se calculó siguiendo la propuesta de otras revisiones previas relevantes sobre este tema^{34,35}, que utilizan un coeficiente de correlación entre las mediciones basales y las de los cortes de tiempo posteriores de $r=0,8$. Para la interpretación de la DME (o el “tamaño del efecto”), se utilizó la siguiente escala propuesta por Cohen³⁶: 0,2 representa un efecto pequeño, 0,5 un efecto moderado y 0,8 un efecto grande.

Para el análisis de variables dicotómicas (por ejemplo, la tasa de pérdida de participantes), los efectos de las intervenciones fueron expresados como Riesgo Relativo (RR) con IC del 95 %.

Unidades de análisis

En los casos en los que se utilizaron **múltiples medidas para medir un mismo resultado** (por ejemplo, medida del funcionamiento de la memoria con las pruebas *Rey-Osterrieth Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)* y *Wechsler Memory Scale*), en general y siempre que estuviera disponible,

utilizamos medidas de cuestionarios que estuvieran validados o publicados y, a ser posible, de resultado global (y no de dominios específicos). En caso contrario, dimos preferencia a los datos de cuestionarios o pruebas que coincidían con la medida más utilizada por otros estudios incluidos en el análisis de la variable en cuestión. Para el análisis específico de cada dominio cognitivo, se dio preferencia al uso de medidas auditivas-verbales, si estaban disponibles, para evaluar la atención y la memoria (inmediata y diferida) y a las visuoespaciales para medir la velocidad de procesamiento y la información psicomotora. A la hora de evaluar la atención y la memoria, también se dio preferencia a los resultados de pruebas que implican el aprendizaje de información con varios intentos (por ejemplo, listas de palabras) frente a otras pruebas de intento único (p. ej., recuerdo de una historia o figura) y a las de recuerdo libre frente a las de reconocimiento o el uso de pistas. Para el análisis de la función ejecutiva, dimos preferencia a las pruebas que miden la planificación, la organización, la toma de decisiones, y, en general, al conjunto de las funciones ejecutivas que están más asociadas a la acción intencional. En el caso del análisis de la sintomatología depresiva, se optó por los datos procedentes de cuestionarios de depresión frente a las medidas de ansiedad o apatía.

Para el análisis de estudios de **brazos múltiples**, en los que se comparaba más de un grupo de tratamiento, combinamos en un único grupo los datos de todos los grupos de intervención que consideramos que se ajustaban a nuestra definición de entrenamiento cognitivo. Para ello utilizamos una fórmula matemática (Figura 1) adaptada a un documento Excel donde calculamos los datos para cada una de las variables a analizar. Cuando el ensayo incluía diferentes tipos de comparadores o grupos control (por ejemplo, grupos de tratamiento estándar y placebo), utilizamos los datos de ambos grupos control dividiendo el tamaño de la muestra del grupo experimental en dos grupos separados³⁷.

Figura 1. Fórmula para la combinación de grupos

	Group 1 (e.g. males)	Group 2 (e.g. females)	Combined groups
Sample size	N_1	N_2	$N_1 + N_2$
Mean	M_1	M_2	$\frac{N_1M_1 + N_2M_2}{N_1 + N_2}$
SD	SD_1	SD_2	$\sqrt{\frac{(N_1 - 1)SD_1^2 + (N_2 - 1)SD_2^2 + \frac{N_1N_2}{N_1 + N_2}(M_1^2 + M_2^2 - 2M_1M_2)}{N_1 + N_2 - 1}}$

Fórmula extraída de Higgins *et al.*, 2015³⁷.

En el caso de los **ensayos cruzados**, para el análisis sólo se utilizaron los datos del primer período de tratamiento, es decir, los obtenidos antes del cruce.

En el caso de que el ensayo incluyera **más de una evaluación posterior** a la intervención y proporcionara datos repetidos durante el seguimiento, combinamos las comparaciones en grupos separados de forma que permitieran evaluar los resultados inmediatamente después de la intervención (es decir, la primera evaluación posterior a la intervención) y a medio plazo (es decir, entre los 3 y 12 meses después de la finalización del tratamiento). Para cada grupo formado utilizamos en el análisis los datos de la última evaluación disponible.

Cuando no se proporcionó información sobre las pérdidas de participantes durante el seguimiento, se registró el número de sujetos que comenzaron y que completaron la intervención en cada grupo (si este dato estaba disponible), y en función de ello evaluamos el riesgo derivado de la existencia de resultados incompletos.

Evaluación de la heterogeneidad

Se evaluó la heterogeneidad clínica y estadística para determinar si los datos de los estudios podrían combinarse de manera significativa e integrarse en un metanálisis. La heterogeneidad clínica se evaluó explorando la variabilidad entre los participantes, las intervenciones y los resultados, mientras que se utilizaron los estadísticos Chi^2 e I^2 para evaluar la heterogeneidad estadística entre los estudios¹⁵. Además, diseñamos *forest plot* para cada uno de los análisis con la intención de facilitar la inspección visual de los resultados e ilustrar la heterogeneidad entre estudios en tales situaciones.

Para la realización de los metanálisis utilizamos el modelo de efectos aleatorios estándar como la opción predeterminada¹⁶, reservando el modelo de efectos fijos en el caso de considerar que todos los estudios están estimando el mismo efecto subyacente. Consideramos que había heterogeneidad cuando el estadístico Chi^2 era significativo en el nivel $p = 0,1$, o cuando I^2 indicaba que más del 40 % de la variabilidad en la estimación del efecto se debía a la heterogeneidad (siendo significativa entre el 50 % y el 90 % y considerable cuando $I^2 > 75$ %) y no podía explicarse por la diversidad metodológica o las características clínicas de los ensayos. Cuando se detectó una heterogeneidad sustancial, exploramos las fuentes de heterogeneidad realizando análisis de subgrupos.

Además, para los desenlaces principales realizamos una evaluación de la presencia de sesgo de publicación mediante un examen visual de los gráficos de embudo que muestran los efectos de los estudios pequeños y valorando la importancia de cualquier asimetría aparente.

Síntesis de los datos

Para sintetizar los datos de cada uno de los desenlaces de interés, establecimos los siguientes tiempos de seguimiento para la comparación “Entrenamiento cognitivo *versus* control (ausencia de tratamiento, tratamiento estándar o placebo)”:

1. Al final del tratamiento (inmediatamente después de la intervención).
2. A medio plazo (3 a 12 meses después del final del tratamiento).

Se realizaron metanálisis con el *software* RevMan v 5.3 para *Windows* de cada uno de los desenlaces de interés y para cada una de las comparaciones establecidas siempre que estuvieran disponibles los datos de al menos dos ensayos clínicos. Cuando los estudios incluidos en un análisis utilizaban la misma medida de resultado, se calcularon las diferencias de medias, mientras que si los estudios utilizaron diferentes medidas para un mismo desenlace se calcularon las diferencias de medias estandarizadas. Tanto la DM como la DME se calcularon usando un modelo de efectos aleatorios con un IC del 95 % y de forma que un valor positivo de la diferencia, indicaba un efecto terapéutico a favor del grupo de intervención frente al grupo control a lo largo del tiempo. Debido a que algunos de los cuestionarios neuropsicológicos utilizados por los ensayos empleaban puntuaciones más altas para indicar un mejor rendimiento, en los casos en los que fue necesario, llevamos a cabo un ajuste del signo del valor obtenido (se invirtió).

Análisis de subgrupos

Realizamos análisis de subgrupos para cada desenlace al final del tratamiento con el fin de evaluar el impacto potencial de ciertas características de los estudios que se podían asociar a la heterogeneidad detectada. Llevamos a cabo este análisis de subgrupos solo cuando se detectó heterogeneidad estadística ($I^2 \geq 40\%$), y cuando cada subgrupo estaba compuesto por al menos tres estudios. Los subgrupos se establecieron según los siguientes posibles factores modificadores:

1. Grado de demencia basal: pacientes con demencia leve (puntuación media $20 > \text{MMSE} \leq 25,9$ puntos) *versus* pacientes con demencia moderada (puntuación media $11 \geq \text{MMSE} \leq 20$ puntos)³⁸.
2. Diagnóstico de demencia: establecimos tres grupos en función de si los estudios incluían únicamente pacientes con diagnóstico de demencia tipo Alzheimer según criterios NINCDS-ADRDA, incluían pacientes con diagnóstico de demencia tipo Alzheimer según otros criterios (NIA-AA, CDRS, ICD o DSM) o incluían pacientes con diagnósticos mixtos de demencia (vascular, enfermedad de Parkinson, cuerpos de Lewy, otros diagnósticos).
3. Tipo de intervención: entrenamiento cognitivo de múltiples dominios (lenguaje y atención, por ejemplo) *versus* entrenamiento cognitivo de dominio único.
4. Duración de la intervención: intervenciones prolongadas en el tiempo (con una duración mayor a 3 meses) *versus* intervenciones con una duración más corta (hasta 3 meses).

Análisis de sensibilidad

Realizamos un análisis de sensibilidad para determinar si el tamaño del efecto general se vio afectado por el riesgo de sesgo de los estudios incluidos. Para abordar esta posibilidad, volvimos a realizar los análisis de los resultados de los desenlaces de interés al final de la intervención excluyendo las puntuaciones procedentes de estudios con alto riesgo de sesgo en más de 2 dominios *versus* otros estudios con menor riesgo de sesgo.

Calidad de la evidencia

Se estableció el grado de confianza general en la evidencia para cada desenlace mediante el sistema GRADE, de forma que un revisor (EML) graduó la calidad de la evidencia como 'alta', 'moderada', 'baja', o 'muy baja', en función del riesgo de sesgo, la existencia de evidencia indirecta, la inconsistencia, la imprecisión y el sesgo de publicación de los estudios que contribuyeron con datos a la estimación del resultado acumulado. A la hora de valorar la calidad de la evidencia, por lo general, seguimos los siguientes principios:

- Graduación del riesgo de sesgo: disminuimos 1 punto (riesgo de sesgo serio) cuando la diferencia en la estimación del efecto observada en el análisis de sensibilidad al eliminar los estudios clasificados como de "alto riesgo" fue de entre 0,2 y 0,3 DE y disminuimos 2 puntos (riesgo de sesgo muy serio) si esta diferencia era $> 0,3$ DE.

- Graduación de la inconsistencia: disminuimos en 1 y 2 puntos (riesgo de inconsistencia seria) si se detectó heterogeneidad moderada ($40\% < I^2 < 75\%$) o elevada ($I^2 > 75\%$), respectivamente, y no podía ser explicada por los análisis de subgrupos que realizamos.
- Graduación de evidencia indirecta: disminuimos 1 (riesgo de sesgo serio) y 2 puntos (riesgo de sesgo muy serio), cuando uno o dos de los ensayos clínicos incluidos en el análisis, respectivamente, cumplieran los criterios de elegibilidad pero abordaban una versión limitada de la pregunta de revisión principal en cuanto a población, intervención, comparador o resultados.
- Graduación de la imprecisión: disminuimos 1 punto (riesgo de imprecisión serio) cuando el tamaño de la muestra de la estimación era < 400 participantes o su intervalo de confianza (IC) incluía un efecto potencialmente importante pero sin relevancia clínica (definido para los datos continuos como un efecto $< 0,2$ en cualquier dirección). En cambio, disminuimos 2 puntos cuando el tamaño de la muestra era < 400 participantes y el IC de la estimación incluía tanto un efecto potencialmente importante como el efecto nulo, o cuando el IC incluía todas las posibilidades relevantes (efecto positivo, efecto nulo y efecto en la dirección opuesta), independientemente del número de pacientes incluidos.
- Graduación del sesgo de publicación: valoramos como “sospecha fuerte” los casos en los que al menos 10 estudios contribuyeron al resultado y además, mediante inspección visual, se detectó evidencia razonable de la existencia de asimetría relevante en el gráfico en embudo para un resultado determinado.

Con toda la información obtenida, elaboramos tablas de "Resumen de hallazgos" utilizando el *software* GRADEpro GDT (GRADEpro GDT) *online* (disponible en: <https://gdt.gradepro.org/app/#projects>), donde importamos todos los datos de análisis generados en RevMan y procedimos a valorar el grado de confianza en los resultados obtenidos.

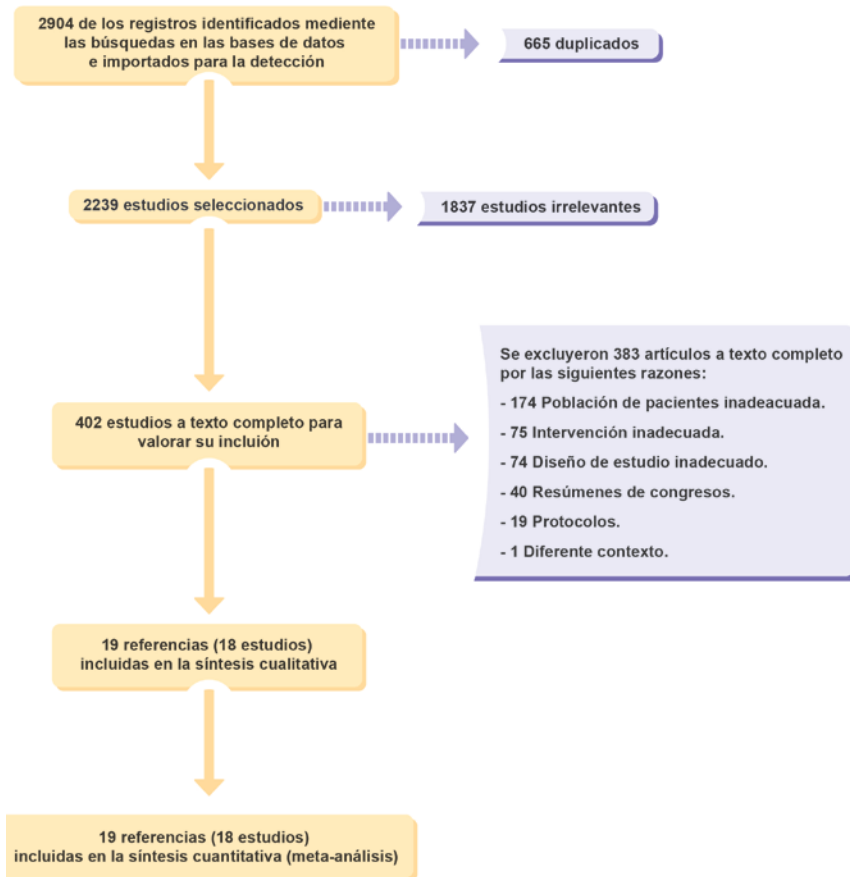
Para determinar si los hallazgos para los resultados primarios se vieron afectados por las suposiciones hechas con respecto a la fuerza de la correlación entre los puntajes antes y después de las intervenciones, repetimos los análisis de los resultados primarios después de aplicar el supuesto de correlación cero, que sobreestima la desviación estándar de los puntajes de cambio. Repetimos la evaluación de los resultados primarios al realizar un análisis de sensibilidad adicional utilizando solo las puntuaciones posteriores a la intervención, evitando así la necesidad de estimar la desviación estándar de las puntuaciones de cambio.

Resultados

Descripción de la evidencia disponible

Como resultado de las búsquedas electrónicas realizadas hasta octubre de 2018, se obtuvo un total de 2.904 citas relacionadas con el entrenamiento cognitivo en pacientes con demencia, de las cuales 665 referencias fueron excluidas por encontrarse duplicadas. De las 2.239 referencias restantes, 1.837 fueron excluidas según el título, las palabras clave y el resumen por considerarse irrelevantes (no estaban relacionadas directamente con el objeto de estudio de la presente revisión). Se obtuvieron los textos completos de un total de 402 referencias consideradas potencialmente relevantes para realizar una evaluación más detallada. Se excluyeron un total de 383 de estos estudios por motivos como la inclusión de otros tipos de poblaciones o intervenciones, entre otros motivos detallados en el Anexo 3. Para cada uno de los estudios excluidos. Finalmente se incluyeron 18 ECA (19 referencias) que analizaban los resultados del entrenamiento cognitivo en pacientes con demencia leve a moderada. El flujo de estudios a través del proceso de revisión se muestra en la Figura 2.

Figura 2. Diagrama de flujo



Estudios incluidos

Características de los estudios incluidos

Los 18 estudios incluidos analizaron un total de 1483 pacientes, de los cuales 576 fueron sometidos a entrenamiento cognitivo, 457 a grupo control y 411 a otro tipo de intervenciones cognitivas. El periodo de publicación de los estudios incluidos osciló entre 1993 y 2018 y todos fueron publicados en inglés, excepto uno de ellos publicado en español³⁹. Solo un estudio⁴⁰ utilizó un diseño de ensayo cruzado, el diseño del resto de los estudios incluidos fue el de ECA de grupos paralelos. Los ensayos

incluidos procedían de 11 países, entre ellos: Italia (n = 8)⁴⁰⁻⁴⁷, Grecia (n = 3)^{40,48,49}, Alemania (n = 1)⁵⁰, Brasil (n = 1)³⁹, China (n = 1)⁵¹, Estados Unidos (n = 1)⁵², Francia (n = 1)⁵³, Finlandia (n = 1)⁵⁴, Noruega (n = 1)⁴⁰, España (n = 1)⁴⁰, Reino Unido (n = 1)⁵⁵ y Portugal (n = 1)⁵⁶. Uno de los estudios⁴⁰ se realizó en múltiples países, reclutando pacientes en Italia, Grecia, Noruega y España y seis de los ensayos^{40,45,48,51,53,54} fueron descritos como ensayos multicéntricos. Solo dos de los ensayos incluidos^{54,55} habían sido registrados públicamente de forma prospectiva, mientras que el resto de estudios no proporcionó información al respecto. El tamaño muestral de los estudios incluidos osciló entre 12⁴⁷ y 653 participantes⁴⁰, de forma que 8 de los estudios^{41,48-50,52-54,56} incluidos tenían más de 50 participantes.

Características de la población de estudio

La edad media de los participantes incluidos en los grupos de estudio osciló entre 65,9⁵⁰ y 86,0 años⁴², si bien tres estudios no proporcionaron datos concretos al respecto^{47,51,52}. En cuatro de los ensayos incluidos^{42,43,45,54}, la edad media de los participantes en cada grupo de estudio fue superior a los 80 años. Solo 12 estudios proporcionaron información sobre el género de los pacientes incluidos, en los que el 50,9 % de los participantes incluidos fueron mujeres. En cuanto al nivel formativo de la población incluida, el número de años de escolaridad (en los estudios en los que se facilitó esta información) osciló entre los 4,3 y los 12,5 años. Por otra parte, tan sólo cuatro estudios^{41,53-55} proporcionaron información sobre el tratamiento concomitante de la población incluida, de forma que los fármacos empleados con más frecuencia fueron los inhibidores de la acetilcolinesterasa (hasta un 88 %)⁴¹ y los anticolinérgicos (hasta un 37 %)⁵⁴.

Todos los pacientes incluidos tenían diagnóstico de demencia de grado leve a moderado, en base exclusivamente a los criterios de NINCDS-ADRDA (n = 10), a los criterios de NINCDS-ADRDA o DSM-IV o DSM-5 (n = 2), o a los criterios NIA-AA (n = 2) y en otros estudios los diagnósticos fueron respaldados por el uso aislado de la escala GDS (n = 1), su versión china (DRS) (n = 1), o combinaciones de éstas con las escalas DSM-5 (n = 1) e ICD (n = 1). Las puntuaciones medias al MMSE sobre la gravedad de la demencia de los pacientes incluidos osciló entre 16,6⁵¹ y 25,9 puntos⁵⁵. En relación a la etiología de la demencia, en 16 ensayos los pacientes tenían únicamente diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, mientras que dos estudios^{40,53} contemplaban también otras posibles etiologías como la demencia vascular, la enfermedad de Parkinson o la demencia por cuerpos de Lewy, entre otros diagnósticos. Los participantes, por lo general y en los casos en los que se proporcionó esta

información, residían en la comunidad a excepción de dos ensayos^{43,56} en el que los pacientes procedían de residencias de ancianos u otras instituciones. En ningún estudio se facilitó información sobre la presencia de comorbilidades en la población de estudio. Los principales detalles de la población de estudio de los estudios incluidos se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Características basales de las poblaciones en los estudios incluidos

Autor, año	Tamaño muestral	Edad, media (DE)	Género H (M)	Formación recibida, media años (DE)	Tratamiento farmacológico	Función cognitiva MMSE (DE)
Amieva, 2016 ⁵³	Intervención	78.5 (7,2)	69 (99)	Escuela primaria 59 (34,7 %); escuela secundaria 50 (29,4 %); bachillerato y superior 40 (23,5 %)	152 (89,4 %)	21,5 (3,2)
	Intervención 2	78,8 (6,9)	61 (108)	Escuela primaria 58 (33,7 %); escuela secundaria 53 (30,8 %); bachillerato y superior 42 (26,8 %)	155 (90,1 %)	21,1 (3,1)
	Intervención 3	78,9 (6,2)	64 (92)	Escuela primaria 56 (35,7 %); escuela secundaria 42 (26,8 %); bachillerato y superior 30 (19,1 %)	136 (86,6 %)	21,6 (3,0)
Barban, 2016 ⁴⁰	Control	78,7 (6,5)	63 (90)	Escuela primaria 51 (33,1 %); escuela secundaria 45 (29,2 %); bachillerato y superior 32 (20,8 %)	133 (86,4 %)	21,6 (3,3)
	Intervención	76,7 (5,7)	13 (29)	8,8 (3,6)	NI	23,4 (1,9)
Bergamaschi, 2013 ⁴⁶	intervención 2	76,9 (5,7)	11 (28)	9,2 (3,7)	NI	23,4 (1,7)
	Intervención	78,19 (5,50)	NI	7,25 (3,24)	NI	20,25 (2,95)
	Control	77,72 (5,06)	NI	5,61 (2,30)	NI	21,94 (2,01)

Tabla 2. Características basales de las poblaciones en los estudios incluidos. Continuación

Autor, año	Tamaño muestral	Edad, media (DE)	Género H (M)	Formación recibida, media años (DE)	Tratamiento farmacológico	Función cognitiva MMSE (DE)
Fernandez-Calvo, 2011 ³⁹	Intervención	15 (EsBBA)	9 (6)	7,46 (1,84)	NI	19,33 (2,48)
	Intervención 2	15 (PEI)	8 (7)	8,40 (2,77)	NI	20,00 (2,92)
	Control	15 (Lista de espera)	8 (7)	7,26 (3,34)	NI	20,44 (1,90)
Galante, 2007 ⁴⁷	Intervención	7 (EC)	NI	NI	NI	22,9 (3,1)
	Control	4	NI	NI	NI	23,1 (1,8)
Giovagnoli, 2017 ⁴⁴	Intervención	13 (EC)	3 (10)	6,92 (2,46)	NI	23,62 (1,94)
	Intervención 2	13 (terapia musical)	7 (6)	10,46 (5,3)	NI	22,85 (6,28)
	Intervención 3 (control)	13 (NE)	5 (8)	7,31 (4,01)	NI	21,15 (3,48)
Heiss, 1993 ⁶⁰	Intervención	18 (EC)	9 (9)	NI	NI	20,55 (4,42)
	Intervención 2	17 (EC- pitirírol oral)	8 (9)	NI	NI	21,64 (4,55)
	Intervención 3	18 (EC- fosfatiilserina oral)	10 (8)	NI	NI	20,88 (4,73)
Control	17	66,63 (10,17)	10 (7)	NI	NI	20,23 (4,10)

Tabla 2. Características basales de las poblaciones en los estudios incluidos. Continuación

Autor, año		Tamaño muestral	Edad, media (DE)	Género H (M)	Formación recibida, media años (DE)	Tratamiento farmacológico	Función cognitiva MMSE (DE)
Huntley, 2017⁶⁵	Intervención	15 (EC)	79,40 (6,19)	9 (6)	12,33 (2,94)	11	26,00 (2,30)
	Control	15	80,13 (5,19)	9 (6)	12,57 (2,82)	12	25,93 (2,09)
Jelicic, 2012⁶⁶	Intervención	20 (ELS)	82,9 (3,6)	2 (18)	6,7 (2,9)	NI	24,4 (2,8)
	Control	20 (EsC)	81,8 (5,5)	5 (15)	8,25 (3,6)	NI	25 (2,6)
Jelicic, 2014⁶⁷	Intervención	7 (ELS+tele)	86 (5,1)	2 (5)	6 (3,5)	NI	23,7 (2,8)
	Intervención 2	10 (ELS-directa)	82,7 (6)	3(7)	6,7 (3,3)	NI	24,9 (2,5)
Kallio, 2018⁶⁴	Control	10	82,3 (5,9)	1 (9)	8,7 (3,7)	NI	24,8 (2,7)
	Intervención	76 (EC)	82,6 (5,5)	26 (50)	32 pacientes < 8 años	60 (33 % con anticolinérgicos)	21,0 (4,3)
Lee, 2013⁵¹	Control	71	83,6 (5,4)	15 (56)	36 pacientes < 8 años	62 (37 % con anticolinérgicos)	19,9 (3,9)
	Intervención	6 (EC asistido por ordenador)	NI	3 (3)	Nada 42,8 %; < 2 años 14,3 %; 3 - 6 años 28,6 %; Secundario 14,3 %; Universidad 0 %	NI	15,3 (2,7)

Tabla 2. Características basales de las poblaciones en los estudios incluidos. Continuación							
Autor, año	Tamaño muestral	Edad, media (DE)	Género H (M)	Formación recibida, media años (DE)	Tratamiento farmacológico	Función cognitiva MMSE (DE)	
Lee, 2013 ⁵¹	Intervención 2	7 (EC asistido por terapeuta)	NI	Nada 16,7 %; < 2 años 16,7 %; 3 - 6 años 33,2 %; Secundario 16,7 %; Universidad 16,7 %	NI	17,0 (3,5)	
	Control	6	NI	Nada 33,3 %; < 2 años 16,7 %; 3 - 6 años 16,7 %; Secundario 33,3 %; Universidad 0 %	NI	17,6 (4,7)	
Mapelli, 2013 ⁴³	Intervención	10 (EsC)	82,6 (4,85)	NI	4,6 (1,5)	20,1 (4,2)	
	Intervención 2	10 (placebo)	84,5 (5,06)	NI	4,3 (1,82)	19,7 (3,8)	
Nousia, 2018 ⁴⁹	Control	10	84,7 (4,42)	NI	4 (1,15)	18,2 (2,71)	
	Intervención	25 (EC)	76,24 (5,14)	9 (16)	8,08 (3,01)	NI	
	Control	25 (control)	76,32 (5,38)	5 (20)	8,92 (2,83)	NI	
	Intervención	25 (EC)	NI	NI	NI	109,8 (12,0) (DRS)	
Quayhagen, 1995 ⁵²	Intervención 2	28	NI	NI	NI	110,0 (12,2) (DRS)	
	Control	25	NI	NI	NI	109,2 (11,7) (DRS)	

Tabla 2. Características basales de las poblaciones en los estudios incluidos. Continuación

Autor, año	Tamaño muestral	Edad, media (DE)	Género H (M)	Formación recibida, media años (DE)	Tratamiento farmacológico	Función cognitiva MMSE (DE)
Silva, 2017 ^{56,57}	17 (PEM)	71,71 (5,15)	NI	5,18 (3,68)	NI	21,53 (3,01)
	17 (CP)	75,41 (5,26)	NI	4,76 (3,47)	NI	21,88 (3,33)
	17	73,82 (5,74)	NI	6,76 (4,63)	NI	22,82 (1,85)
Trebastoni, 2018 ⁴¹	45 (EC)	74,26 (6,97)	19 (23)	8,64 (4,21)	2 % memantina 20 mg; 78 % IACE; 27 % donepezilo 5 mg; 24 % donepezilo 10 mg; 7 % rivastigmina 4,6 mg; 20 % rivastigmina 9,5 mg	22,20 (2,37)
	85	76,01 (6,46)	33 (7)	8,40 (4,12)	2 % memantina 20 mg; 88 % IACE; 40 % donepezilo 5 mg; 18 % donepezilo 10 mg; 12 % rivastigmina 4,6 mg; 20 % rivastigmina 9,5 mg	22,89 (2,72)
Tsantali, 2017 ⁴⁸	17 (EC)	73,4 (5,7)	NI	9,9 (4,2)	NI	23,2 (1,6)
	17 (EsC)	73,3 (4,9)	NI	9,8 (4,0)	NI	22,5 (0,9)
	21	74,2 (5,6)	NI	9,5 (4,1)	NI	23,1 (1,4)

NI: No informado; DE: desviación estándar; IACE: inhibidores de la acetilcolinesterasa; EC: entrenamiento cognitivo; ELS: Estimulación léxico-semántica; EsC: estimulación cognitiva; NE: neuroeducación; EsBBA: Estimulación con Big Brain Training; PEI: programa de psicoestimulación integrat; DRS: *Derwentia rating scale*; MMSE: *Minimalist state examinator*; PEM: programa de entrenamiento de la memoria; CP: cámara portátil.

Características generales de las intervenciones

Entrenamiento cognitivo

Tanto el tipo, el formato, como la aplicación del entrenamiento cognitivo varió considerablemente entre los estudios incluidos. Así, de un total de 21 intervenciones de entrenamiento cognitivo, 17 fueron dirigidas al entrenamiento de múltiples dominios cognitivos y 4 al entrenamiento de un único dominio^{42,45,51,55}. Puesto que en tres de los estudios incluidos^{39,42,51}, dos de las intervenciones experimentales cumplían los criterios para considerarlas como entrenamiento cognitivo, para estos estudios combinamos los datos de los dos grupos de intervención obteniendo así los datos correspondientes a un único grupo experimental. A excepción de 6 intervenciones^{40-43,45,46} que se aplicaron de forma grupal y otra que se aplicó de forma combinada (individual y grupal)⁵⁴, el resto de las intervenciones experimentales se desarrollaron fundamentalmente como entrenamiento individual (si bien, en algunos casos, los participantes podían recibir ayuda de sus cuidadores). Siete estudios^{39,40,42,47,50,55,56} emplearon un soporte digital mediante el desarrollo de tareas informatizadas, mientras que el resto utilizó un formato convencional con actividades en lápiz y papel. Dos de los estudios^{49,51} emplearon un formato mixto que combinó ambas modalidades (digital y convencional). Tres estudios^{43,46,52} entrenaron a los participantes con una frecuencia de 5 ó 6 sesiones semanales, un estudio⁵³ empleó una frecuencia variable y 13 estudios lo hicieron con una cadencia de 2 ó 3 veces por semana. El estudio restante⁵⁵, no proporcionó información al respecto. La duración de las sesiones de entrenamiento cognitivo osciló entre 4 semanas⁴⁷ y 96 semanas⁵³, de forma que en 13 estudios la duración de la intervención fue superior o igual a 3 meses. Los principales detalles relacionados con las características de las intervenciones de los estudios incluidos se presentan en la Tabla 3.

Comparadores

Para uno de los estudios incluidos⁵², dos de los grupos de estudio analizados (placebo y lista de espera) cumplieron los criterios para considerarlos grupos de comparación y se analizaron de forma independiente. De las 20 intervenciones consideradas grupos control, clasificamos 11 de ellas^{41-46,49,50,53,54,56} como tratamiento habitual (que podía incluir tratamiento farmacológico, la asistencia a consultas clínicas, el contacto con equipos comunitarios de salud mental, la asistencia a hospitales de día o a organizaciones de voluntariado). Entre las intervenciones control restantes,

3 de ellas^{39,48,51} se clasificaron como “sin tratamiento” y otras 3 como grupo placebo o controles activos^{47,52,55}. En la Tabla 3 se muestra información detallada sobre las intervenciones utilizadas como comparador e incluidas en cada uno de los estudios.

Tabla 3. Características de las intervenciones empleadas por los estudios incluidos										
Autor, año	Duración (semanas)	Frecuencia de las sesiones (por semana)	Nº de sesiones	Duración de la sesión (minutos)	Tiempo total directo (minutos)	Formato de la sesión	Tasas de adherencia a la intervención	Profesional que imparte la sesión	Tareas	Nivel de dificultad
Amieva, 2016 ⁵³	Intervención	1 durante los primeros 3 meses y 1 cada 6 semanas (durante los siguientes 21 meses)	15	15	90	Papel y lápiz, individual	72,94 % (Perdidas: 46 participantes)	Psicólogos y Personal médico	Tareas de memoria, atención, lenguaje y función ejecutiva	Diferentes niveles de dificultad de cada tarea según la capacidad del paciente
	Intervención 2	1 durante los primeros 3 meses y 1 cada 6 semanas (durante los siguientes 21 meses)	15	15	90	Papel y lápiz, individual	70,78 % (Perdidas: 45 participantes)	NI	Cada sesión se centró sobre un tema personal diferente	NI
	Intervención 3	1 durante el primero 3 meses y 1 cada 6 semana (por el próximo 21 meses)	15	15	90	Papel y lápiz, individual	68,60 % (Perdidas: 54 participantes)	Psicólogo	Tareas sobre actividades significativas de la vida diaria o de ocio	NI
	Control	NI	NI	NI	No aplica	NI	77,07 % (Perdidas: 36 participantes)	NI	Atención médica habitual excluyendo la terapia no farmacológica	NI

Tabla 3. Características de las intervenciones empleadas por los estudios incluidos. Continuación										
Autor, año	Duración (semanas)	Frecuencia de las sesiones (por semana)	Nº de sesiones	Duración de la sesión (minutos)	Tiempo total directo (minutos)	Formato de la sesión	Tasas de adherencia a la intervención	Profesional que imparte la sesión	Tareas	Nivel de dificultad
Barban, 2016 ⁴⁰	Intervención	2	24	60	1440	Informático (SOCIALE) en grupos pequeños	94,79 % (del total de los 3 grupos, no datos de cada grupo por separado)	Terapeuta cognitivo entrenado	La memoria episódica, las funciones ejecutivas de atención, orientación, y el lenguaje	Cada tarea tenía tres niveles de dificultad ajustables al desempeño del paciente
	Intervención 2 (control)	NI	NI	NI	NI	NI	89,14 % (del total de los 3 grupos, no datos de cada grupo por separado)	NI	NI	NI
Bergamaschi, 2013 ⁴⁶	Intervención	5	100	120	12000	Tareas de papel y lápiz, en pequeños grupos de 4 pacientes	100 %	Neuropsicólogo experto	Tareas de orientación espacial, memoria, atención, percepción y análisis visual, reconocimiento de emociones	La dificultad aumentó de forma gradual a lo largo del programa de entrenamiento
	Control	NI	NI	NI	NI	Asistencia a un Centro de Día	100 %	NI	Tareas cognitivas no específicas	Los grupos se formaron según la edad y la gravedad de la demencia

Tabla 3. Características de las intervenciones empleadas por los estudios incluidos. Continuación										
Autor, año	Duración (semanas)	Frecuencia de las sesiones (por semana)	Nº de sesiones	Duración de la sesión (minutos)	Tiempo total directo (minutos)	Formato de la sesión	Tasas de adherencia a la intervención	Profesional que imparte la sesión	Tareas	Nivel de dificultad
Fernandez-Calvo, 2011 ^{43a}	Intervención	12 (EsBBA)	3	60	2160	Juegos informáticos, de forma individual	NI	Terapeuta ocupacional y psicólogo	Tareas de percepción, memoria, análisis, cálculo y agudeza visual	Diferentes niveles de dificultad
	intervención 2	12 (PE)	3	60	2160	NI	NI	NI	Tareas de razonamiento, atención, concentración; lenguaje, aritmética y cálculo	NI
	Control	12	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	NI	No aplica	No aplica	No aplica
Galante, 2007 ⁴⁷	Intervención	4 (EC)	3	60	720	Informatizadas, individual	100 %	Neuropsicólogo	Tareas de memoria, lenguaje, percepción, atención y cognición espacial	NI
	Control	4	3	60	720	Entrevista semi-estructurada, individual	80 % (4/5)	Neuropsicólogo	Entrevista semiestructurada sobre acontecimientos relevantes de la vida del paciente	NI

Tabla 3. Características de las intervenciones empleadas por los estudios incluidos. Continuación

Autor, año	Duración (semanas)	Frecuencia de las sesiones (por semana)	Nº de sesiones	Duración de la sesión (minutos)	Tiempo total directo (minutos)	Formato de la sesión	Tasas de adherencia a la intervención	Profesional que imparte la sesión	Tareas	Nivel de dificultad
Intervención	12 (EC)	2	24	45	1080	NI	100 % (4 pacientes abandonaron antes del tratamiento)	Neuropsicólogo	Tareas verbales y visoespaciales	La dificultad de las tareas se adaptó al nivel cognitivo del paciente al inicio del estudio
	12 (terapia musical)	2	24	45	Rítmica y instrumentos melódicos	100 % (4 pacientes abandonaron antes del tratamiento)	Terapeuta musical	Tareas no verbales con interacciones libres de sonido y música	NI	
	12 (NE)	2	24	45	Entrevista	100 % (3 pacientes abandonaron antes del tratamiento)	Neurólogo	Abordaje de la anatomía y la función del cerebro y síntomas de deterioro cognitivo con entrevista informal. Información sobre nutrición, ejercicio, relajación, afrontamiento y ocio	NI	
Intervención 3 (Control)										

Giovanoli, 2017⁴⁴

Tabla 3. Características de las intervenciones empleadas por los estudios incluidos. Continuación											
Autor, año	Duración (semanas)	Frecuencia de las sesiones (por semana)	Nº de sesiones	Duración de la sesión (minutos)	Tiempo total directo (minutos)	Formato de la sesión	Tasas de adherencia a la intervención	Profesional que imparte la sesión	Tareas	Nivel de dificultad	
Heiss, 1993 ⁵⁰	Intervención	24	2	48	60	2880	Informalizado y tareas individuales	NI	NI	Tareas de memoria, perceptivas o motoras	Las tareas variaban según el grado de dificultad
	Intervención 2	24	2	48	60	48	Informalizado y tareas individuales	NI	NI	Tareas de memoria, perceptivas o motoras	Las tareas variaban según el grado de dificultad
	Intervención 3	24	2	48	60	48	Informalizado y tareas individuales	NI	NI	Tareas de memoria, perceptivas o motoras	Las tareas variaban según el grado de dificultad
Huntley, 2017 ⁵⁵	Control	24	2	48	60	24	Conversaciones	NI	NI	Hablar de problemas personales y tareas de la vida diaria	NI
	Intervención	8 (EC)	NI	18	30	540	Informalizado/ papel y lápiz de forma individual	Todos los participantes completaron el estudio	NI	Tareas de memoria estructuradas y adaptadas	NI
	Control	8	NI	18	30	540	NI	Todos los participantes completaron el estudio	NI	Tareas de memoria no estructuradas ni adaptadas	NI

Tabla 3. Características de las intervenciones empleadas por los estudios incluidos. Continuación										
Autor, año	Duración (semanas)	Frecuencia de las sesiones (por semana)	Nº de sesiones	Duración de la sesión (minutos)	Tiempo total directo (minutos)	Formato de la sesión	Tasas de adherencia a la intervención	Profesional que imparte la sesión	Tareas	Nivel de dificultad
Jelicic, 2012 ⁴⁵	Intervención	2	24	60	1440	Papel y lápiz en grupos	100 %	Neuropsicólogo	Tareas léxico-semánticas	Se ajustó el nivel de dificultad según una serie de factores
	Control	2	24	60	1440	No aplica	100 %	Neuropsicólogo	Tareas creativas, lectura, discusión y de mejora de la comunicación verbal	NI
Jelicic, 2014 ⁴²	Intervención	2	24	60	1440	Papel y lápiz En grupos pequeños (3-4 participantes)	NI	Neuropsicólogo con experiencia	Tareas léxicas para potenciar el procesamiento verbal y semántico	NI
	intervención 2	2	24	60	1440	Basado en telecomunicaciones En grupos pequeños (3-4 participantes)	NI	Neuropsicólogo con experiencia	Tareas léxicas para potenciar el procesamiento verbal y semántico	NI
	Control	2	24	60	1440	Ejercicios cara a cara	NI	Neuropsicólogo con experiencia	Tareas manuales y que potenciaban la fantasía, la creatividad y la mejora de la comunicación verbal	NI

Tabla 3. Características de las intervenciones empleadas por los estudios incluidos. Continuación										
Autor, año	Duración (semanas)	Frecuencia de las sesiones (por semana)	Nº de sesiones	Duración de la sesión (minutos)	Tiempo total directo (minutos)	Formato de la sesión	Tasas de adherencia a la intervención	Profesional que imparte la sesión	Tareas	Nivel de dificultad
Kallio, 2018 ⁵⁴	Intervención	2	24	45	1080	Tareas de papel y lápiz en grupo / individuales	89,4 % (88/76) Media de asistencia: 22 sesiones	Neuropsicólogo con experiencia	Tareas visuomotoras, perceptivas y conceptuales	Las tareas se ajustaron según el nivel de dificultad
	Control	NI	NI	NI	NI	NI	69,0 % (49/71)	NI	NI	NI
Lee, 2013 ⁵¹	Intervención	2	12	30	360	Informalizado con un dispositivo de entrada de lápiz táctil, de forma individual	NI	Terapeutas ocupacionales con experiencia	Tareas de memoria, aprendizaje, asociación y de actividades de la vida diaria	El nivel de dificultad de las preguntas se estableció en función del nivel de función cognitiva de los sujetos
	Intervención 2	2	12	30	360	Manual de capacitación, papel y lápiz	NI	Terapeutas ocupacionales con experiencia	Tareas de memoria, aprendizaje, asociación y de actividades de la vida diaria	NI
	Control	2	12	30	360	Juegos	NI	NI	Tareas cognitivas generales (juegos de cartas y de percepción)	NI

Tabla 3. Características de las intervenciones empleadas por los estudios incluidos. Continuación

Autor, año	Duración (semanas)	Frecuencia de las sesiones (por semana)	Nº de sesiones	Duración de la sesión (minutos)	Tiempo total directo (minutos)	Formato de la sesión	Tasas de adherencia a la intervención	Profesional que imparte la sesión	Tareas	Nivel de dificultad
Mapelli, 2013 ⁴³	Intervención	5	40	60	2400	Ejercicios de lápiz y papel en grupos	100 %	"Terapeuta"	Sesiones de orientación, atención y lógica	Tres niveles de dificultad
	Intervención 2	5	40	60	2400	Actividades diferentes	100 %	"Terapeuta"	Leer y debatir, juegos, cantar, terapia con animales, estimulación psicomotriz y talleres creativos	Adaptado al grado de demencia
	Control	NI	NI	NI	NI	NI	100 %	"Terapeuta"	NI	NI
Nousia, 2018 ⁴⁹	Intervención	2	30	60	1800	Papel y lápiz y basacas en ordenador, de forma individual	100 %	Terapeuta individual	Tareas de memoria, atención, velocidad de procesamiento, lenguaje y funciones ejecutivas	Se establecieron diversos niveles de dificultad y duración de las sesiones en función del éxito del paciente en las tareas
	Control	15	NI	NI	NI	Atención clínica estándar habitual	100 %	NI	NI	NI

Tabla 3. Características de las intervenciones empleadas por los estudios incluidos. Continuación										
Autor, año	Duración (semanas)	Frecuencia de las sesiones (por semana)	Nº de sesiones	Duración de la sesión (minutos)	Tiempo total directo (minutos)	Formato de la sesión	Tasas de adherencia a la intervención	Profesional que imparte la sesión	Tareas	Nivel de dificultad
Quayhagen, 1995 ⁵²	Intervención	12 (EC)	6	60	4320	Papel y lápiz, de forma individual	NI	NI	Tareas de memoria, asimilación, función ejecutiva, resolución de problemas e interacción social	NI
	Intervención 2	12 (control activo)	NI	NI	NI	Papel y lápiz, de forma individual	NI	NI	Tareas de observación pasiva de la actividad (ruleta de la fortuna)	NI
	Control	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	Lista de espera	NI
Silva, 2017 ^{56,57}	Intervención	6 (PEM)	2	60	660	Informatizado, de forma individual	100 % a las 6 semanas; 94,2 % a los 6 meses	Neuropsicólogo	Tareas de aprendizaje y memoria	Tareas con dificultad progresiva a lo largo las sesiones
	Intervención 2	6 (CP)	2	60	660	Papel y lápiz ejercicios, de forma individual	100 % a las 6 semanas; 88,2 % a los 6 meses	Neuropsicólogo	Seguimiento con la cámara portátil de la realización de libre de actividades de rutina	NI
	Control	6	2	60	660	Lápiz y papel, de forma individual	100 % a las 6 semanas; 88,2 % a los 6 meses	NI	Escritura de un diario estructurado	NI

Tabla 3. Características de las intervenciones empleadas por los estudios incluidos. Continuación										
Autor, año	Duración (semanas)	Frecuencia de las sesiones (por semana)	Nº de sesiones	Duración de la sesión (minutos)	Tiempo total directo (minutos)	Formato de la sesión	Tasas de adherencia a la intervención	Profesional que imparte la sesión	Tareas	Nivel de dificultad
Trebbastoni, 2016 ⁴¹	Intervención	2	48	Fase 1: 10 Fase 2: 20 Fase 3: 45	3600	Papel y lápiz para ejercicios verbales En grupo	88,8 % (pérdidas: 6/54 pacientes excluidos en T1, por haber asistido a <80 % de las sesiones de EC)	Neuropsicólogo con experiencia	Formación específica sobre orientación temporal y espacial. Tareas cognitivas de memoria, atención, lenguaje, funciones visuoespaciales y funciones ejecutivas	No se informa. Los entrenadores usaron pizarras para explicar las tareas al grupo
	Control	NI	NI	NI	NI	NI	100 %	Neuropsicólogo con experiencia	NI	NI
Tsantali, 2017 ⁴⁸	Intervención	3	48	90	72	Tareas de lápiz y papel, individuales	NI	Psicólogos con experiencia clínica	Tareas de lenguaje, categorización semántica, fluencia verbal y encontrar las diferencias	NI
	Intervención 2	3	48	90	72	NI	NI	Psicólogos con experiencia clínica	Tareas cognitivas no complicadas (dibujo y pintura, rompecabezas...), escuchar música y discusiones libres	NI
	Control	16	No aplica	No aplica	No aplica	NI	NI	NI	NI	NI

NI: No información; DE: desviación estándar; IACE: inhibidores de la acetilcolinesterasa; EC: entrenamiento cognitivo; ELS: Estimulación léxico-semántica; ESC: estimulación cognitiva; NE: neuroeducación; EsBBA: Estimulación con *Big Brain Training*; PEI: programa de psicoestimulación integrat; DRS: *Derwent rating scale*; MMSE: *Minimalist state examiner*; PEM: programa de entrenamiento de la memoria; CP: cámara portátil.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Figura 3. Resumen del riesgo de sesgo de los estudios incluidos

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Amieva 2016	+	+	-	+	-	+	-
Barban 2016	?	+	?	?	-	?	+
Bergamaschi 2013	+	?	?	+	+	?	+
Fernandez Calvo 2011	?	?	?	+	?	?	+
Galante 2007	?	?	?	?	+	+	?
Giovagnoli 2017	+	?	?	+	?	?	+
Heiss 1993	?	?	-	-	-	+	+
Huntley 2017	+	?	-	?	?	+	+
Jelcic 2012	+	?	-	+	+	-	+
Jelcic 2014	-	-	?	+	+	-	+
Kallio 2018	+	+	?	+	?	-	-
Lee 2013	?	?	?	+	-	+	+
Mapelli 2013	+	?	?	+	+	-	+
Nousia 2018	?	?	?	?	+	-	?
Quayhagen 1995	?	?	?	-	-	-	+
Silva 2017a	+	?	-	-	+	+	+
Trebbastoni 2018	+	?	?	+	-	-	?
Tsantali 2017	?	?	?	+	-	-	+

Aleatorización y ocultación de la asignación

Todos los estudios incluidos fueron descritos como ECA pero tan sólo 10 proporcionaron suficiente información sobre el proceso de asignación como para determinar si la secuencia era realmente aleatoria, por lo que los consideramos como de riesgo indeterminado. Además, calificamos como de alto riesgo de selección a uno de los estudios⁴², ya que era poco probable que los métodos utilizados, tanto para la generación de la secuencia como para la asignación a los grupos de estudio, fuera realmente aleatoria. El resto de estudios, clasificados como de riesgo bajo de selección, por lo general utilizaron métodos de aleatorización informatizados y remotos (mediante asignación telefónica).

Cegamiento de los participantes, profesionales e investigadores

El 72,2 % de los estudios no describieron con suficiente detalle las medidas utilizadas para cegar a los participantes y al personal del estudio sobre qué intervención recibía cada participante ni si tal cegamiento fue efectivo. En 5 estudios^{45,50,53,55,56} consideramos el riesgo de sesgo de realización alto enfocando nuestra evaluación en el grado en que los participantes estaban cegados al grupo de estudio al que fueron asignados, ya que los profesionales que aplican la intervención difícilmente pueden ser cegados en este tipo de estudios.

En cuanto al cegamiento del personal investigador, consideramos un riesgo bajo de sesgo de detección para la mayoría de los estudios (61,1 %), ya que los investigadores desconocían la condición a la que fueron asignados los participantes. Sin embargo, en 4 estudios^{40,47,49,55} no se proporcionó información suficiente sobre este aspecto y 3 ensayos los calificamos como de riesgo alto de sesgo de detección por la falta de cegamiento de los investigadores.

Datos de resultado incompletos

Consideramos que el riesgo de sesgo de desgaste era alto para 7 de los estudios incluidos^{40,41,48,50-53} ya fuera bien por el número de las pérdidas registradas, bien por su manejo o bien por la ausencia de motivos claros que las justificaran, aunque no encontramos datos de este tipo de sesgo en 4 estudios^{39,44,54,55}. Para el resto de estudios (38,8 %) clasificamos el riesgo de sesgo de desgaste como bajo.

Notificación selectiva de los resultados

Identificamos un alto riesgo de sesgo de notificación. En el 44,4 % de los estudios no se reportaron los datos de algunas de las variables especificadas en la sección de métodos del artículo o en el protocolo registrado previamente del ensayo (en los casos en los que estuvo disponible). En cambio, el sesgo de notificación fue bajo en cuatro estudios^{39,40,44,46} en los que, aparentemente, se proporcionaron resultados de todas las variables especificadas previamente.

Otros tipos de sesgos

Para la mayoría (72,2 %) de los estudios incluidos el riesgo de otros posibles sesgos se consideró bajo. Calificamos dos estudios^{53,54} como de alto riesgo de sesgo derivado de los desequilibrios basales detectados entre los grupos de estudio con respecto al uso de medicamentos contra la demencia, el estado basal cognitivo o el número de pacientes hospitalizados. Estos desequilibrios pudieron favorecer al grupo experimental, por lo que probablemente tengan un impacto en los resultados obtenidos. Este riesgo de sesgo lo consideramos indeterminado en 3 ensayos^{41,47,49} por la falta de descripción de las características de la población incluida, la división de grupos no especificada previamente o la existencia de desequilibrios numéricos entre los grupos de estudio que, aunque justificadas, desconocemos el impacto que pueden tener en los resultados obtenidos.

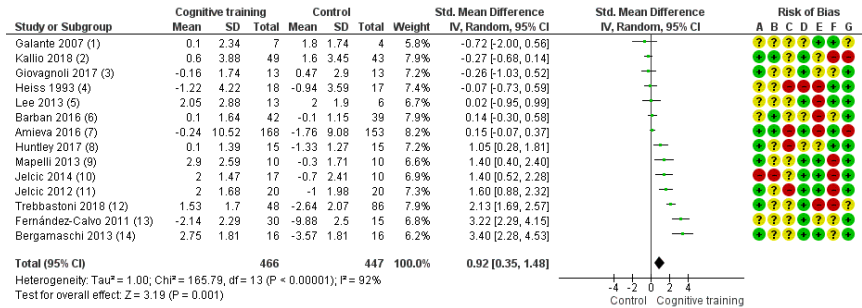
Resultados clínicos

Función cognitiva global

Tras la finalización del entrenamiento cognitivo

En comparación con el grupo control y tras finalizar el tratamiento, el metanálisis reveló un gran efecto a favor el entrenamiento cognitivo en relación a la función cognitiva global medida con escalas de cribado (principalmente MMSE, además de otras escalas como la ADAS-Cog (DME: 0,92, IC del 95 % de 0,35 a 1,48; 14 ensayos; 913 participantes; Figura 4).

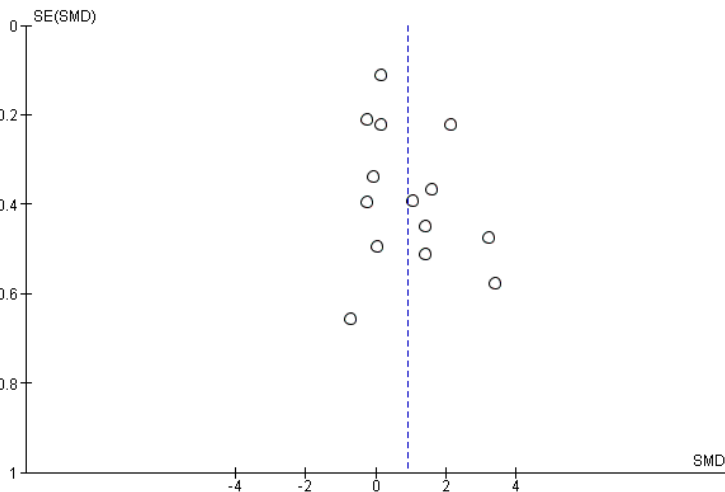
Figura 4. Comparación: Entrenamiento cognitivo versus control inmediatamente tras el tratamiento; desenlace: función cognitiva global



- (A) Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección).
- (B) Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección).
- (C) Cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización).
- (D) Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección).
- (E) Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste).
- (F) Informe selectivo (sesgo de informe).
- (G) Otro sesgo.

Aunque no detectamos evidencia clara de la existencia de sesgo de publicación tras la inspección visual del gráfico en embudo (Figura 5), la calidad de la evidencia para este resultado fue baja debido a la heterogeneidad en las estimaciones del efecto ($I^2 = 92\%$), que no pudieron explicarse por los análisis de subgrupos realizados.

Figura 5. Funnel plot para la comparación: entrenamiento cognitivo versus control tras la intervención; desenlace: función cognitiva global

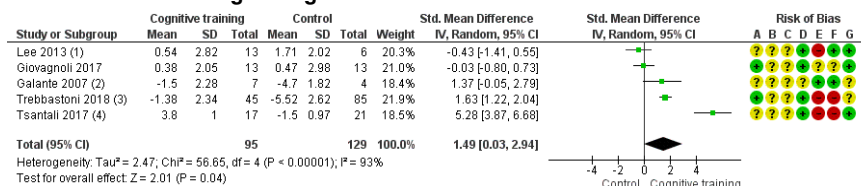


En el análisis de sensibilidad realizado, tras excluir del metanálisis aquellos estudios con alto riesgo de sesgo, los resultados fueron similares al tiempo que se mantenía la baja calidad de la evidencia (DME: 1,05, IC del 95 % de 0,29 a 1,82; 11 ensayos; 530 participantes).

A medio plazo

Entre los 3 y 12 meses después de la intervención, no tenemos certeza del efecto encontrado en términos de función cognitiva a favor del entrenamiento cognitivo en comparación con la intervención control, ya que la calidad de la evidencia del análisis resultó muy baja (DME: 1,49, IC del 95 %: de 0,03 a 2,94, 5 ensayos; 224 participantes; Figura 6) por aspectos relacionados con el riesgo de sesgo, la heterogeneidad y la imprecisión.

Figura 6. Comparación: Entrenamiento cognitivo versus control a medio plazo; desenlace: función cognitiva global



- (A) Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección).
- (B) Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección).
- (C) Cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización).
- (D) Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección).
- (E) Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste).
- (F) Informe selectivo (sesgo de informe).
- (G) Otro sesgo.

Análisis de subgrupos

Realizamos una serie de análisis por subgrupos con el objetivo de explorar las posibles fuentes de heterogeneidad presentes en nuestra comparación principal sobre la función cognitiva global al final del tratamiento. Para ello analizamos los subgrupos previamente especificados en función del diagnóstico de demencia (Alzheimer vs. otros tipos de demencias), el grado de demencia (leve vs. moderada), el tipo de entrenamiento cognitivo (multidominio vs. único dominio), y su duración (menos de 3 meses vs. más de 3 meses). Aunque en general no encontramos diferencias significativas entre los subgrupos analizados para la función cognitiva global, sí encontramos una tendencia significativa (cualitativa y cuantitativa) que sugiere un mayor efecto a favor del entrenamiento cognitivo en pacientes con demencia tipo Alzheimer diagnosticada según los criterios NINCDS-ADRDA que en otros tipos de demencia (Chi² = 8,04, df = 2, p = 0,02).

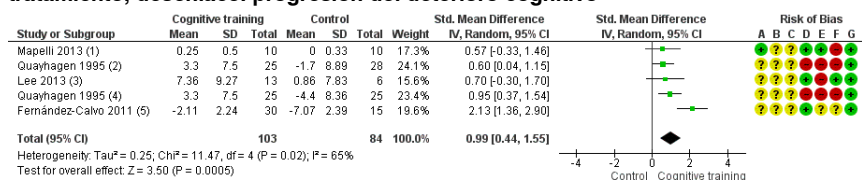
Sin embargo, detectamos heterogeneidad sustancial inexplicable entre los ensayos dentro de cada uno de cada subgrupos (pacientes con demencia tipo Alzheimer: $I^2 = 94 \%$; pacientes con otros diagnósticos de demencia: $I^2 = 89 \%$). Por lo tanto, la validez de la estimación del efecto del tratamiento para cada subgrupo es incierta, ya que los resultados de los ensayos individuales son inconsistentes. Además, el número de ensayos y participantes incluidos en el subgrupo de pacientes con otros diagnósticos de demencia resultó menor que el subgrupo de pacientes con diagnóstico de Alzheimer, por lo que el análisis puede no tener la potencia suficiente para detectar diferencias de subgrupo.

Progresión del deterioro cognitivo

Tras la finalización del entrenamiento cognitivo

Encontramos un gran efecto a favor del entrenamiento cognitivo en comparación con la intervención control en términos de progresión del deterioro cognitivo al final del tratamiento (DME: 0,99; 95 % IC de 0,44 a 1,55; 4 ensayos; 187 participantes; Figura 7). No obstante, debido a la incertidumbre sobre aspectos como la imprecisión y la heterogeneidad no explicada por el análisis de subgrupos, valoramos la calidad de la evidencia como baja.

Figura 7. Comparación: entrenamiento cognitivo versus control al final del tratamiento; desenlace: progresión del deterioro cognitivo

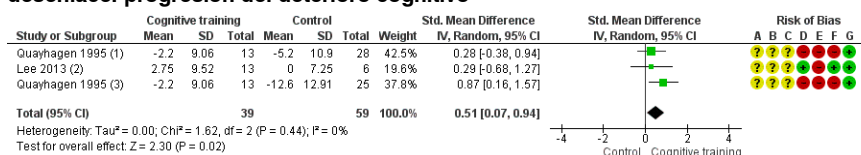


- (A) Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección).
- (B) Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección).
- (C) Cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización).
- (D) Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección).
- (E) Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste).
- (F) Informe selectivo (sesgo de informe).
- (G) Otro sesgo.

A medio plazo

No fue posible determinar si existe un efecto del entrenamiento cognitivo en comparación con el grupo control a medio plazo (3 a 12 meses después del tratamiento) en términos de progresión del deterioro cognitivo (DME 0,51; 95 % IC de 0,07 a 0,94; 2 ensayos; 98 participantes; Figura 8), ya que la calidad de la evidencia fue clasificada como muy baja. Disminuimos la calidad de la evidencia por aspectos relacionados con el riesgo de sesgo e imprecisión.

Figura 8. Comparación: entrenamiento cognitivo versus control a medio plazo; desenlace: progresión del deterioro cognitivo



- (A) Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección).
- (B) Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección).
- (C) Cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización).
- (D) Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección).
- (E) Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste).
- (F) Informe selectivo (sesgo de informe).
- (G) Otro sesgo.

Análisis de subgrupos

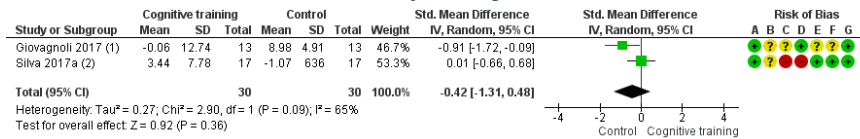
En términos generales, no encontramos diferencias significativas entre los subgrupos en los análisis realizados en términos de progresión del deterioro cognitivo al final del tratamiento, que justificaran la heterogeneidad observada. Tan sólo observamos una diferencia significativa cuantitativa que sugiere un mayor efecto a favor del entrenamiento cognitivo en pacientes con demencia tipo Alzheimer diagnosticada según los criterios NINCDS-ADRDA que en otros tipos de demencia (Chi² = 10,69, p = 0,005). Sin embargo, el número de ensayos y participantes incluidos en cada subgrupo fue muy pequeño (entre 1 y 3 ensayos), por lo que el análisis puede no tener la potencia suficiente para detectar diferencias de subgrupo.

Calidad de vida, bienestar y salud general

Tras la finalización del entrenamiento cognitivo

Tan sólo dos ensayos analizaron la calidad de vida al finalizar el entrenamiento cognitivo de los pacientes con demencia leve o moderada frente a un grupo control. Debido a que clasificamos la calidad de la evidencia como muy baja por aspectos relacionados con el riesgo de sesgo, la inconsistencia, la evidencia indirecta y la imprecisión, no podemos determinar si el entrenamiento cognitivo tuvo un efecto real sobre la salud general y la calidad de vida después de la intervención (DME: -0,42; 95 % IC de -1,31 a 0,48; 2 ensayos; 60 participantes; Figura 9).

Figura 9. Comparación: entrenamiento cognitivo versus control al final del tratamiento; desenlace: calidad de vida y salud general



- (A) Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección).
- (B) Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección).
- (C) Cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización).
- (D) Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección).
- (E) Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste).
- (F) Informe selectivo (sesgo de informe).
- (G) Otro sesgo.

A medio plazo

Tan sólo un estudio⁵⁶ analizó la calidad de vida de los pacientes con demencia leve a moderada entre los 3 a 12 meses después del tratamiento frente a un grupo control, por lo que no pudimos realizar el metanálisis. Este estudio no encontró ningún efecto del entrenamiento cognitivo en términos de calidad de vida en comparación con el grupo control (DME: -0,69; IC del 95 % de -1,41 a 0,04) y clasificamos la calidad de la evidencia como muy baja debido a problemas de riesgo de sesgo e imprecisión importantes.

Análisis de subgrupos

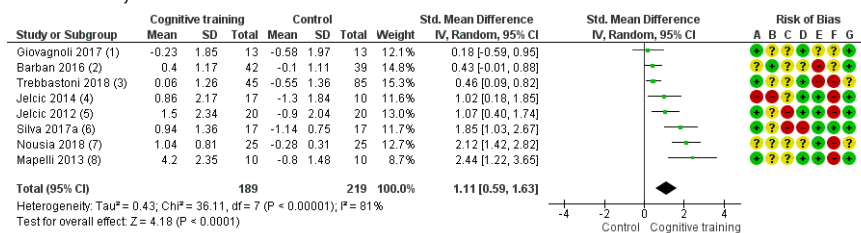
No encontramos diferencias significativas entre los subgrupos en ninguno de los análisis realizados en términos de progresión del deterioro cognitivo al final del tratamiento, que justificaran la heterogeneidad observada.

Dominios cognitivos específicos

Tras la finalización del entrenamiento cognitivo

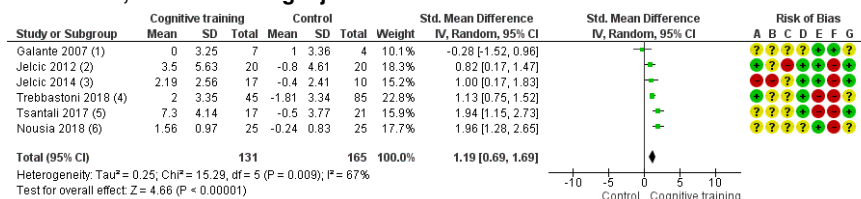
Tras finalizar el periodo de tratamiento y en comparación a un grupo control, encontramos un efecto grande a favor del entrenamiento cognitivo en los dominios cognitivos que abordan la memoria diferida y el lenguaje (Figura 10 y Figura 11), así como un efecto moderado en los dominios sobre la memoria inmediata, la atención y memoria operativa, las funciones ejecutivas y la fluidez verbal y semántica. Sin embargo, a excepción de los resultados para el dominio sobre memoria inmediata (Figura 12) cuya calidad de la evidencia se clasificó como moderada, en el resto de dominios la calidad de la evidencia se valoró como baja (para los dominios de memoria diferida, lenguaje y fluidez semántica) y muy baja (para los dominios de memoria operativa y atención, fluidez verbal y función ejecutiva).

Figura 10. Comparación: entrenamiento cognitivo versus control al final del tratamiento; desenlace: memoria diferida



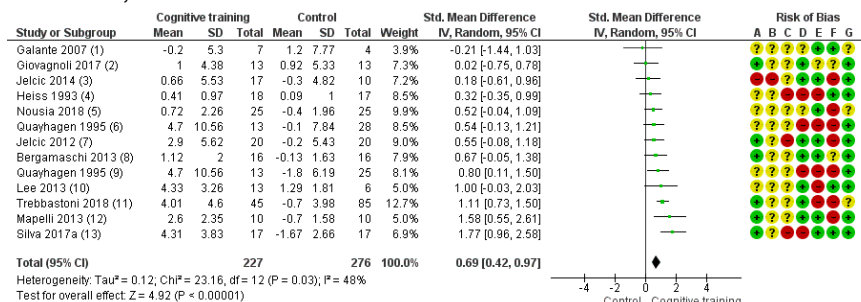
- (A) Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección).
- (B) Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección).
- (C) Cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización).
- (D) Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección).
- (E) Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste).
- (F) Informe selectivo (sesgo de informe).
- (G) Otro sesgo.

Figura 11. Comparación: entrenamiento cognitivo versus control al final del tratamiento; desenlace: lenguaje



- (A) Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección).
- (B) Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección).
- (C) Cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización).
- (D) Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección).
- (E) Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste).
- (F) Informe selectivo (sesgo de informe).
- (G) Otro sesgo.

Figura 12. Comparación: entrenamiento cognitivo versus control al final del tratamiento; desenlace: memoria inmediata

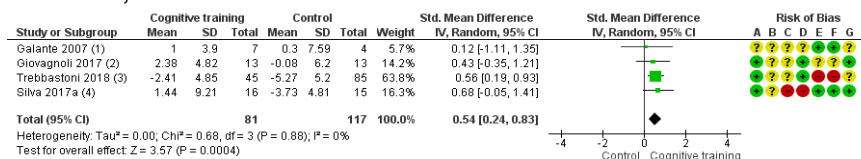


- (A) Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección).
- (B) Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección).
- (C) Cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización).
- (D) Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección).
- (E) Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste).
- (F) Informe selectivo (sesgo de informe).
- (G) Otro sesgo.

A medio plazo

A medio plazo, entre los 3 a 12 meses después del tratamiento, se mantuvo el efecto moderado a favor del entrenamiento cognitivo en dominios como la fluencia verbal (DME: 0,54; IC del 95 % de 0,24 a 0,83; 4 ensayos, 198 participantes, Figura 13) (calidad de la evidencia moderada), pero al igual que ocurrió con los resultados al final del tratamiento, la calidad de la evidencia para los resultados del resto de dominios se clasificó como baja o muy baja.

Figura 13. Comparación: entrenamiento cognitivo versus control al final del tratamiento; desenlace: fluencia verbal



- (A) Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección).
- (B) Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección).
- (C) Cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización).
- (D) Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección).
- (E) Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste).
- (F) Informe selectivo (sesgo de informe).
- (G) Otro sesgo.

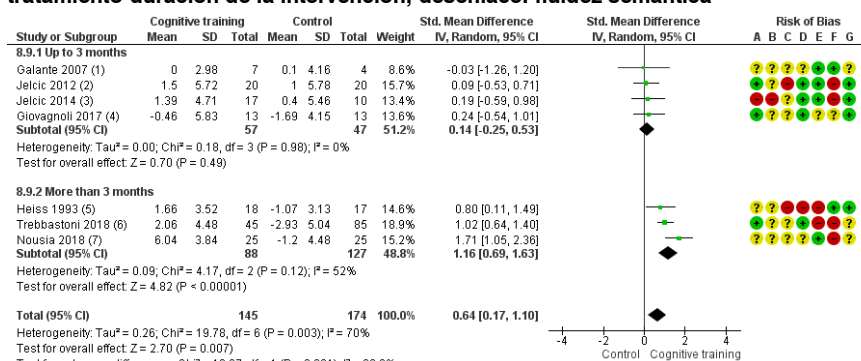
Análisis de subgrupos

Los análisis de subgrupos que realizamos para explorar los efectos de posibles fuentes de heterogeneidad de los resultados obtenidos en las puntuaciones a dominios cognitivos específicos, sugirieron que los efectos observados por el entrenamiento cognitivo sobre los dominios de **memoria a largo plazo** y **función ejecutiva** se vieron atenuados en el subgrupo de pacientes con un **grados de demencia** más leves frente al subgrupo de pacientes con un grado de demencia moderado ($\text{Chi}^2 = 4,70, p = 0,03$ y $\text{Chi}^2 = 14,68, p = 0,0001$). Además, los análisis de subgrupos sugirieron que el **tipo de entrenamiento** cognitivo atenúa los efectos observados sobre los dominios de **fluidez semántica** ($\text{Chi}^2 = 4,13, p = 0,04$) y **verbal** ($\text{Chi}^2 = 9,03, p = 0,003$). El tipo de entrenamiento también atenúa los efectos observados sobre el dominio de la **función ejecutiva** ($\text{Chi}^2 = 5,49, p = 0,02$). De esta forma, el entrenamiento multidominio se asoció a un mayor efecto en comparación con el entrenamiento de un solo dominio para la fluidez verbal (DME 0,82, IC del 95 %: 0,40 a 1,24; 6 ensayos; 253 participantes; *versus* DME -0,08, IC del 95 % -0,49 a 0,33, 96 participantes), semántica (DME 0,86; IC del 95 % 0,35 a 1,37, 5 ensayos, 319 participantes *versus* DME 0,13, IC del 95 % -0,36 a 0,61, 2 ensayos, 67 participantes) y de la función ejecutiva (DME 0,96, IC del 95 % 0,46 a 1,47, 7 ensayos, 316 participantes *versus* DME -0,34, IC del 95 % -1,31 a 0,63, 2 ensayos, 70 participantes).

Por otra parte, la **duración del entrenamiento cognitivo** a lo largo del tiempo atenuó el efecto del entrenamiento cognitivo sobre los dominios de **fluidez semántica** (Figura 14) y **velocidad de procesamiento** ($\text{Chi}^2 = 10,67, p = 0,001$ y $\text{Chi}^2 = 13,21, p = 0,0003$, respectivamente), de forma que los mayores efectos se asociaron con las intervenciones que fueron administradas más de tres veces por semana (DME 1,16, IC del 95 % 0,69 a 1,63, 3 ensayos, 215 participantes y DME 1,66, IC del 95 % 1,01 a 2,31, 1 ensayo,

50 participantes, respectivamente) frente a intervenciones administradas menos de tres veces por semana (DME 0,14, IC del 95 % -0,25 a 0,53, 4 ensayos, 104 participantes y DME 0,21, IC del 95 % -0,23 a 0,64, 5 ensayos, 147 participantes).

Figura 14. Comparación: entrenamiento cognitivo versus control al final del tratamiento-duración de la intervención; desenlace: fluidez semántica



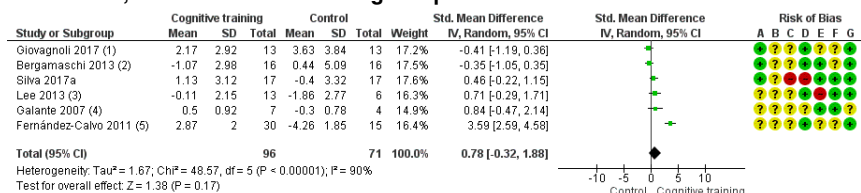
- (A) Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección).
- (B) Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección).
- (C) Cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización).
- (D) Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección).
- (E) Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste).
- (F) Informe selectivo (sesgo de informe).
- (G) Otro sesgo.

Sintomatología depresiva

Tras la finalización del entrenamiento cognitivo

Aunque el análisis de las puntuaciones a los cuestionarios sobre depresión mostró una mejora moderada de la sintomatología depresiva de los participantes a favor del entrenamiento cognitivo en comparación con el grupo control, la calidad de la evidencia para estos resultados resultó ser muy baja. Como consecuencia, no tenemos certeza sobre si el entrenamiento cognitivo mejora la sintomatología depresiva y el estado de ánimo de los pacientes con demencia leve o moderada (DME: 0,78; IC del 95 %:-0,32 a 1,88; 6 ensayos; 167 participantes; Figura 15). El principal motivo por el que disminuimos la calidad de la evidencia fue la incertidumbre en relación a la inconsistencia y a la imprecisión de los resultados obtenidos.

Figura 15. Comparación: entrenamiento cognitivo versus control al final del tratamiento; desenlace: sintomatología depresiva



- (A) Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección).
- (B) Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección).
- (C) Cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización).
- (D) Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección).
- (E) Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste).
- (F) Informe selectivo (sesgo de informe).
- (G) Otro sesgo.

A medio plazo

No obtuvimos resultados concluyentes sobre si el entrenamiento cognitivo en comparación con el grupo control mejora la sintomatología depresiva y el estado de ánimo de los pacientes con demencia leve o moderada a medio plazo. Aunque los resultados obtenidos indicaron que el entrenamiento cognitivo podría conllevar una mejora pequeña-moderada en la sintomatología depresiva, el intervalo de confianza del 95 % indica que la intervención también podría no tener ningún efecto, o incluso empeorar, esta sintomatología (DME: 0,43; IC del 95 % -0,01 a 0,87; 4 ensayos; 87 participantes). Debido a esta incertidumbre con respecto a la imprecisión, clasificamos la calidad de la evidencia para este análisis como baja.

Análisis de subgrupos

Realizamos los análisis de subgrupos predeterminados para explorar las fuentes de heterogeneidad en el estado de ánimo de los participantes al comparar el entrenamiento cognitivo con control, pero ningún subgrupo pudo explicar la heterogeneidad detectada para esta variable.

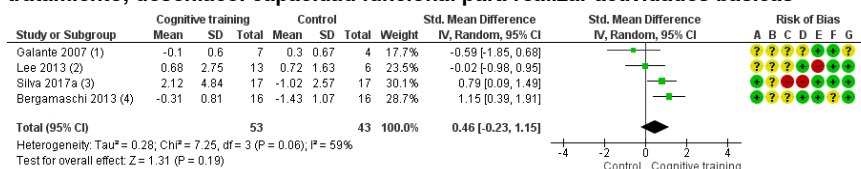
Capacidad funcional para la realización de las actividades básicas de la vida diaria

Tras la finalización del entrenamiento cognitivo

En comparación con el grupo control, encontramos que el entrenamiento cognitivo puede tener un efecto pequeño (o incluso ningún efecto) sobre la capacidad funcional para la realización de las actividades básicas de la vida diaria en pacientes con demencia inmediatamente después del tratamiento

(DME: 0,46; IC del 95 % -0,23 a 1,15; 4 ensayos; 96 participantes; Figura 16). Sin embargo, debido a que clasificamos la calidad de la evidencia como muy baja debido principalmente al riesgo de inconsistencia e imprecisión, no disponemos de evidencia clara al respecto.

Figura 16. Comparación: entrenamiento cognitivo versus control al final del tratamiento; desenlace: capacidad funcional para realizar actividades básicas



- (A) Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección).
- (B) Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección).
- (C) Cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización).
- (D) Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección).
- (E) Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste).
- (F) Informe selectivo (sesgo de informe).
- (G) Otro sesgo.

A medio plazo

No encontramos evidencia de que el entrenamiento cognitivo tenga un efecto sobre la capacidad de realización de actividades básicas de la vida diaria a medio plazo (DME: 0,11; IC del 95 %: -0,41 a 0,63; 3 ensayos; 61 participantes). La calidad de la evidencia para esta variable se clasificó como baja debido principalmente al riesgo de imprecisión.

Análisis de subgrupos

Ninguno de los análisis de subgrupos que realizamos para explorar las fuentes de heterogeneidad con respecto a la capacidad funcional para el desarrollo de actividades básicas de la vida diaria al comparar el entrenamiento cognitivo con control pudo explicar la heterogeneidad detectada para esta variable.

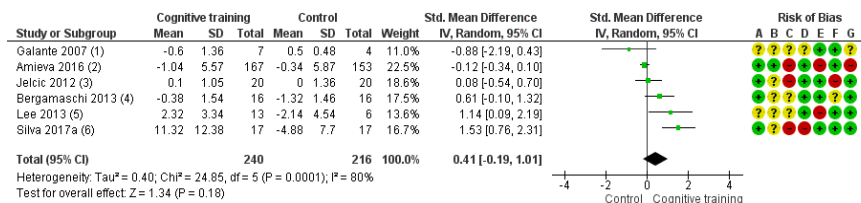
Capacidad funcional para la realización de las actividades instrumentales de la vida diaria

Tras la finalización del entrenamiento cognitivo

Encontramos que el entrenamiento cognitivo, en comparación con el grupo control, puede tener un efecto pequeño o incluso ningún efecto sobre la capacidad funcional para la realización de las actividades

instrumentales de la vida diaria inmediatamente después del tratamiento (DME: 0,41; IC del 95 % -0,19 a 1,01; 6 ensayos; 456 participantes; Figura 17). Clasificamos la calidad de la evidencia como muy baja debido principalmente al riesgo de inconsistencia e imprecisión, de forma que no disponemos de evidencia clara al respecto.

Figura 17. Comparación: entrenamiento cognitivo versus control al final del tratamiento; desenlace: capacidad funcional para realizar actividades instrumentales



- (A) Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección).
- (B) Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección).
- (C) Cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización).
- (D) Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección).
- (E) Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste).
- (F) Informe selectivo (sesgo de informe).
- (G) Otro sesgo.

A medio plazo

Tampoco encontramos evidencia de que el entrenamiento cognitivo tenga un efecto sobre la capacidad de realización de actividades instrumentales de la vida diaria a medio plazo (DME: 0,36; IC del 95 %: -1,73 a 2,46; 2 ensayos; 42 participantes). La calidad de la evidencia se clasificó como muy baja, debido principalmente, al riesgo de imprecisión e inconsistencia.

Análisis de subgrupos

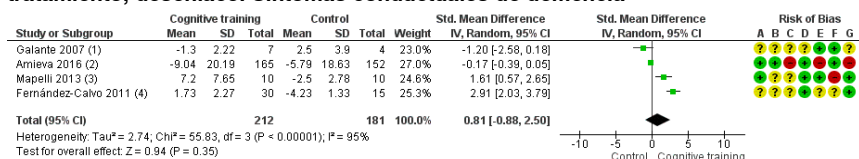
En términos generales, los análisis de subgrupos que realizamos para explorar las fuentes de heterogeneidad con respecto a la capacidad funcional para el desarrollo de actividades instrumentales de la vida diaria, no pudieron explicar la heterogeneidad detectada para esta variable. Tan sólo observamos una diferencia significativa, de tipo cuantitativo que sugiere un mayor efecto a favor del entrenamiento cognitivo en pacientes en los que la enfermedad de Alzheimer fue diagnosticada con criterios diferentes a los NINCS-ARDRA frente al subgrupo de pacientes en los que se utilizaron estos criterios diagnósticos (Chi² = 13,46, p = 0,0002). Sin embargo, el número de ensayos y participantes incluidos en cada subgrupo fue muy diferente en los distintos subgrupos, por lo que el análisis puede no tener la potencia suficiente para detectar diferencias de subgrupo.

Síntomas conductuales de demencia

Tras la finalización del entrenamiento cognitivo

No podemos determinar si, en comparación con un tratamiento control, el entrenamiento cognitivo tuvo un efecto sobre los síntomas conductuales y psicológicos de pacientes con demencia inmediatamente después de la intervención (DME 0,81, IC del 95 %: -0,88 a 2,50; 4 ensayos; 393 participantes, Figura 18). Clasificamos la calidad de la evidencia como muy baja debido a que existían dudas serias sobre el riesgo de sesgo, la heterogeneidad y la imprecisión de los resultados obtenidos.

Figura 18. Comparación: Entrenamiento cognitivo versus control al final del tratamiento; desenlace: Síntomas conductuales de demencia



- (A) Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección).
- (B) Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección).
- (C) Cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización).
- (D) Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección).
- (E) Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste).
- (F) Informe selectivo (sesgo de informe).
- (G) Otro sesgo.

A medio plazo

Solo un estudio⁴⁷ proporcionó resultados a medio plazo sobre síntomas conductuales y no encontró evidencia de que el entrenamiento cognitivo tuviera algún efecto sobre este desenlace (DME -1,34, IC del 95 %: -2,75 a 0,07; 1 ensayo; 11 participantes). La calidad de la evidencia para este desenlace resultó muy baja.

Análisis de subgrupos

Los análisis de subgrupos predeterminados que realizamos para explorar las fuentes de heterogeneidad con respecto a los síntomas conductuales, no pudieron explicar la heterogeneidad detectada para esta variable. Tan sólo detectamos una diferencia significativa cuantitativa (Chi² = 8,10, p = 0,004) que sugiere un mayor efecto a favor del entrenamiento cognitivo en el subgrupo de pacientes con un grado de demencia moderada frente al subgrupo de demencia leve (DME: 2,29; IC del 95 %: 1,02 a 3,56, 2 ensayos; 65 participantes *versus* DME: -0,34; IC del 95 %: -1,64 a 0,95; 2 ensayos,

328 participantes). Sin embargo, el número de ensayos y participantes incluidos en cada subgrupo fue muy diferente en los distintos subgrupos, por lo que el análisis puede no tener la potencia suficiente para detectar diferencias de subgrupo.

Tasas de abandono a lo largo del tratamiento

Tras la finalización del entrenamiento cognitivo

Realizamos análisis de las tasas de participación al final del tratamiento y observamos una tendencia no significativa que sugiere que los participantes que recibieron entrenamiento cognitivo tenían más probabilidades de continuar el tratamiento en relación con los participantes que recibieron una terapia control (*odds ratio*-OR-: 1,30, IC del 95 %: 0,36 a 4,76; 10 ensayos; 823 participantes). Sin embargo, clasificamos la calidad de la evidencia como muy baja debido a serias dudas sobre la imprecisión, el riesgo de sesgo y la inconsistencia.

Satisfacción de los familiares con el tratamiento

Tras la finalización del entrenamiento cognitivo

No encontramos ningún ECA que analizara la satisfacción de los familiares de pacientes con demencia leve-moderada sometidos a entrenamiento cognitivo.

Carga del cuidador derivada de la atención al paciente con demencia

Tras la finalización del entrenamiento cognitivo

Solo un estudio⁵³ proporcionó resultados sobre la carga derivada de la atención al paciente con demencia una vez finalizado el entrenamiento cognitivo y no encontró evidencia de que esta intervención, en comparación con un tratamiento control, tuviera algún efecto sobre este desenlace. No encontramos ECA que analizaran la carga del cuidador derivada de la atención al paciente con demencia a medio plazo.

Estudios en marcha

En el Anexo 4, se recogen las principales características de los ensayos clínicos en marcha que hemos identificado en las búsquedas realizadas.

Consideraciones de la implementación

La implementación del entrenamiento cognitivo en pacientes con demencia lleva asociada una serie de barreras y factores facilitadores que intervienen en el proceso. Aunque no hemos identificado estudios que analicen estos factores de forma concreta para la implementación del entrenamiento cognitivo en la asistencia a pacientes con demencia, sí se han identificado factores facilitadores y barreras para la implementación de otros tipos de intervención cognitiva con las que comparte ciertas características (como la estimulación cognitiva). Así, un estudio⁵⁸ realizado en Reino Unido mostró que tanto los pacientes como los monitores consideraron que esta intervención se ajustaba bien a su forma habitual de trabajo y objetivos. Además, en comparación con otras intervenciones conductuales, esta intervención cognitiva suponía un valor añadido para el trabajo de los profesionales que llevan a cabo el entrenamiento, era fácil de entender para los pacientes con demencia y el grado de motivación para su uso fue elevado. Factores como la capacitación, la experiencia y el conocimiento de la enfermedad, se consideraron factores importantes para el éxito de la implementación de la intervención. Además se identificaron barreras para su implementación como la necesidad de supervisión y el apoyo continuo durante los programas de entrenamiento en hogares y centros asistenciales, así como la necesidad de ciertos recursos para llevarlo a cabo. No obstante, un estudio reciente estimó que el 66 % de las clínicas dirigidas a la memoria tenían acceso a estimulación cognitiva, confirmando que está mejorando el acceso a estas intervenciones en países como Reino Unido⁵⁹, aunque no disponemos de datos directos al respecto en España. Un desafío importante a la hora de implementar el entrenamiento cognitivo es conseguir superar la alta incidencia de abandonos típicos de los grupos de pacientes que participan. Algunos aspectos que pueden contribuir a aumentar la tasa de abandonos son el coste asociado a la intervención y los problemas derivados de su puesta en práctica (como por ejemplo el uso de equipos especializados, viajes de los participantes, etc), además de la presencia añadida y frecuente de síntomas depresivos en las poblaciones de más edad con dificultades de memoria.

A la hora de decidir si una persona con demencia debe comenzar el tratamiento con entrenamiento cognitivo para mejorar su estado cognitivo debemos considerar, junto con el paciente y sus familiares, el balance entre los efectos potencialmente modestos que ha mostrado esta intervención a corto plazo, valores y preferencias personales del paciente y la disponibilidad de recursos de forma local, entre otros factores. Además, se han de tener en cuenta otras opciones terapéuticas indicadas en personas con demencia leve a moderada, ya que existen estudios que han demostrado que los efectos observados por el entrenamiento cognitivo sobre la cognición global al final del tratamiento del paciente con demencia pueden ser comparables, o incluso más marcados, que los asociados con ciertos tratamientos farmacológicos aprobados para tal fin^{60,61}. Además, a la hora de considerar la indicación de esta intervención habría que añadir que el entrenamiento cognitivo carece de algunos de los efectos adversos asociados con estos medicamentos. No obstante, se requieren más trabajos sobre este tema para comprender mejor los aspectos relacionados con la implementación del entrenamiento cognitivo para personas con demencia leve a moderada.

Discusión

Discusión de resultados

A pesar del gran número de resultados evaluados, sólo pudimos clasificar dos desenlaces secundarios (memoria inmediata inmediatamente después del tratamiento y la fluencia verbal a medio plazo) como de calidad de evidencia moderada, mientras que para el resto de desenlaces la calidad de la evidencia fue baja o muy baja.

En cuanto a la valoración del **riesgo de sesgo**, el criterio que utilizamos en los análisis de subgrupos para calificar el riesgo de sesgo global de un estudio como alto (cuando el riesgo de sesgo era alto en al menos dos dominios), puede parecer poco exigente ya que de esta forma sólo calificamos 4 estudios^{42,50,52,53} como de alto riesgo de sesgo. Sin embargo, ninguno de los análisis de sensibilidad realizados a partir del riesgo de sesgo probó que los resultados de nuestra revisión sistemática dependieran de esta decisión. En relación a la **inconsistencia**, la valoramos como muy grave ($I^2 > 75\%$) en 9 casos y, en términos, generales no pudo ser explicada por ninguno de los análisis de subgrupos establecidos. Esta heterogeneidad puede atribuirse probablemente a características específicas de los pacientes (diferencias en cuanto al estadio de la demencia, comorbilidades, edad media y nivel educativo, por ejemplo), de las intervenciones, así como a las escalas de medición de resultados. Consideramos que tanto los resultados evaluados en estos estudios como las medidas utilizadas para evaluarlos se adaptaban bien a nuestra pregunta de investigación, por lo que en ningún caso disminuimos la calidad por **evidencia indirecta**. Si bien es cierto que los cuestionarios cognitivos utilizados y sus puntuaciones no siempre se corresponden de forma directa con el desempeño real de la actividad, sí se consideran un reflejo de las capacidades cognitivas objetivas del individuo. En cuanto a la **imprecisión**, disminuimos la calidad de la evidencia por imprecisión grave o muy grave en la mayoría de los desenlaces, principalmente debido a que las estimaciones se acompañaban de grandes intervalos de confianza que, en muchos casos, incluían tanto efectos potencialmente significativos, como efectos nulos y efectos que favorecían la condición de control. En cuanto al **sesgo de publicación**, en ningún caso disminuimos la calidad de la evidencia por esta razón ya que ninguna de las inspecciones visuales de los gráficos en embudo de los análisis realizados (cognición, memoria inmediata, memoria operativa y tasa de participación) reveló claramente la presencia de sesgo de publicación.

No obstante, la estrategia que utilizamos puede haber subestimado el verdadero riesgo de este sesgo.

Con respecto a la aplicabilidad de los resultados, nuestra revisión incluye 18 ECA (con un total de 1483 participantes), de los cuales 10 (55,5 %) se han publicado en los últimos 4 años. En este contexto, el hecho de que podamos disponer de un número relativamente grande de estudios fortalece, *a priori*, nuestra confianza en los resultados obtenidos. Por otra parte, aunque los estudios incluidos se realizaron en 11 países, más de la mitad de ellos ($n = 8$) se llevaron a cabo en países europeos, especialmente en Italia. Sólo tres de los estudios incluidos se realizaron en países no europeos (Estados Unidos, China y Brasil) y fueron publicados con anterioridad a 2013, por lo que desconocemos en qué medida los resultados que hemos obtenido son aplicables a individuos pertenecientes a países no europeos. En relación a la definición y aspectos relacionados con la intervención de estudio, si bien es cierto que clasificamos como entrenamiento cognitivo todas las intervenciones experimentales de los estudios incluidos, éstas fueron clínicamente heterogéneas desde el punto de vista del formato (algunas utilizaron papel y lápiz y otras plataformas informatizadas), del objetivo (dirigidas a dominios cognitivos individuales o a múltiples dominios), así como del método utilizado (centradas en la práctica o en el aprendizaje). También encontramos diferencias en relación al contexto clínico de aplicación de la intervención (hogar/entorno comunitario) y las pautas de administración de las intervenciones (desde 1 ó 2 sesiones por semana y hasta 6 sesiones por semana). Es probable que esta heterogeneidad clínica haya contribuido en buena parte a la heterogeneidad estadística observada en nuestra revisión. Con el objetivo de disminuir el impacto de esta heterogeneidad en los resultados, se utilizó un modelo de efectos aleatorios para llevar a cabo los metanálisis y se exploraron posibles causas mediante análisis de subgrupos predeterminados. Por otra parte, la reproductibilidad de la intervención también podría verse afectada ya que, a excepción de un pequeño número de estudios, ninguno hizo referencia a si se hicieron cambios en el protocolo de la intervención después del reclutamiento de pacientes o si los monitores que administraron la intervención recibieron formación específica previa, lo que también limita el conocimiento del impacto de estas medidas sobre los resultados obtenidos. En cuanto a la medida de resultados, muchos estudios utilizaron múltiples cuestionarios para medir un mismo dominio cognitivo, por lo que resultó difícil clasificar las diferentes medidas cognitivas en un solo dominio cognitivo. En estos casos, seguimos el esquema propuesto en la sección de métodos (Unidades de análisis) como método, que aunque con limitaciones,

nos permitiera reducir la probabilidad de cometer un sesgo por seleccionar una determinada medida en función del tamaño del efecto.

Otro aspecto importante a considerar a la hora de interpretar nuestros resultados es la relevancia clínica de los beneficios cognitivos observados. Si bien es cierto que pudimos realizar un análisis con un gran número de estudios y participantes para el resultado primario de la cognición global, desconocemos hasta qué punto los beneficios cognitivos observados son clínicamente significativos. Para interpretar los resultados utilizamos la regla empírica propuesta por Cohen et al.³⁶ para interpretar la DME (o los “tamaños del efecto”), pero también existen otras propuestas diferentes que podrían haber sido utilizadas (por ejemplo, $DME < 0,41$ = pequeño; $0,40$ a $0,70$ = moderado; $> 0,70$ = grande). Además, el uso de estas interpretaciones es controvertido porque la importancia que tiene un resultado para el paciente depende del contexto y no siempre se ajusta a planteamientos genéricos y teóricos.

Por otra parte, la adherencia terapéutica constituye un elemento clave especialmente para aquellas intervenciones que van dirigidas al estilo de vida, son gestionadas por el propio paciente y son desarrolladas en el ámbito doméstico, ya que puede suponer una barrera importante a la hora de interpretar los efectos reales de las intervenciones. Sin embargo, sólo 10 ensayos^{41,43-45,47,49,53-56} proporcionaron datos sobre este desenlace al final del tratamiento y ninguno de ellos a medio plazo, por lo que es difícil saber el impacto que este desenlace ha podido tener en los resultados obtenidos.

En los últimos años se han publicado numerosas revisiones sistemáticas sobre los resultados de intervenciones cognitivas para personas con y sin demencia. A diferencia de otras revisiones dirigidas a pacientes que se encuentran en las etapas preclínicas de la enfermedad o en riesgo de desarrollarla, en nuestra revisión nos centramos de forma específica en pacientes con diagnóstico de demencia según criterios bien establecidos y en etapas de demencia leve a moderada. En este sentido, son de especial relevancia los resultados obtenidos por otras revisiones sistemáticas y metanálisis realizadas recientemente sobre los efectos del entrenamiento cognitivo en personas con demencia. En línea con nuestros resultados, algunos autores descubrieron que esta intervención mejora en gran/moderada medida la capacidad cognitiva global (según las puntuaciones al MMSE) en comparación con un grupo control y al final del tratamiento^{28,35,62-64}. No obstante, en algunos casos la precisión de estos resultados podría verse limitada ya que se basaron en un número escaso de estudios y participantes^{62,63}. A diferencia de nuestra revisión, ninguna de las revisiones publicadas sobre el entrenamiento cognitivo incluyó exclusivamente pacientes con diagnóstico de demencia utilizando una serie de criterios diagnósticos específicos y bien

establecidos, lo que podría explicar las pequeñas diferencias encontradas con respecto al número de estudios incluidos y los resultados obtenidos. En cambio, otros metanálisis más recientes²⁸, no han encontrado evidencia sólida de que el entrenamiento cognitivo tenga algún efecto sobre la capacidad cognitiva global en comparación con un grupo de control activo (DME 0,22, IC del 95 % -0,74 a 1,18). Los efectos del entrenamiento cognitivo sobre dominios cognitivos específicos son heterogéneos entre las revisiones publicadas sobre el tema.

En relación a las lagunas de conocimiento detectadas, son necesarios más estudios que comparen los resultados del entrenamiento cognitivo frente a otras intervenciones específicas que confirmen y permitan conocer con precisión los efectos cognitivos y no cognitivos observados en este estudio. Estos estudios deberían examinar qué tipo de intervención cognitiva y con qué duración y frecuencia es más efectiva, así como para qué tipo de demencia y con qué grado de gravedad, recopilando más datos de seguimiento para conocer los resultados a más a largo plazo. En este sentido, sigue siendo un objetivo importante de la investigación futura el impacto a medio y largo plazo del entrenamiento cognitivo en desenlaces clínicamente relevantes para pacientes con demencia como la calidad de vida o la carga del cuidador. También es importante que estudios futuros identifiquen qué grupos de control son los más adecuados para aclarar si los efectos identificados son atribuibles al contenido específico del entrenamiento cognitivo, o por el contrario solo están relacionados con la atención adicional que conlleva esta intervención. Para reducir parte de la heterogeneidad estadística observada y simplificar en gran medida las comparaciones de resultados entre estudios, es importante que, siempre que sea posible, la evaluación de los resultados se realice en base a cuestionarios publicados con propiedades psicométricas bien establecidas⁶⁵. De esta forma, se podría construir una base de evidencia más sólida que permita a los pacientes, clínicos y decisores la toma de decisiones más informadas entre las distintas opciones terapéuticas para personas con demencia.

Discusión de la metodología

Para llevar a cabo nuestra revisión, realizamos una búsqueda exhaustiva de artículos (sin restringir la inclusión de los estudios publicados en inglés) y realizamos un riguroso procedimiento de selección, extracción de datos y evaluación del riesgo de sesgo, todo ello realizado de forma independiente por dos revisores que contaron con el criterio de un tercer revisor para resolver los desacuerdos. Ninguno de los autores de la revisión participó en ninguno de los estudios incluidos y no se identificaron conflictos de interés.

Además, analizamos los resultados sobre diferentes dominios cognitivos de los 18 ECA incluidos y llevamos a cabo un análisis de subgrupos para explorar la heterogeneidad detectada incluyendo factores importantes que a menudo no se tienen en consideración y que son importantes cuando se evalúan los resultados de intervenciones cognitivas. Así, factores como el tipo de demencia, el estado cognitivo de los participantes al inicio del estudio o la duración y el tipo de entrenamiento, pueden tener un impacto en los resultados obtenidos por la intervención y analizamos su impacto potencial en nuestros resultados. Por último, en nuestra revisión abordamos una gran cantidad de resultados (primarios y secundarios) relevantes tanto para personas con demencia como para sus cuidadores, y los clasificamos temporalmente (inmediatamente después de la intervención y los obtenidos a medio plazo).

Sin embargo, nuestra revisión no está exenta de ciertas **limitaciones**. En primer lugar, para realizar la búsqueda sólo utilizamos un número limitado de bases de datos, lo que podría haber dado lugar a la falta de identificación de otra evidencia relevante. No obstante, las bases de datos utilizadas son las principales bases de datos utilizadas en medicina y psicología, que también incluyen registros de otras fuentes publicadas y no publicadas. Asimismo, en la búsqueda se incluyeron revisiones sistemáticas y metanálisis, además de ECA, para obtener más estudios potencialmente relevantes mediante referencias cruzadas. Podría plantearse que el número elevado de estudios excluidos pone de manifiesto la necesidad de haber utilizado estrategias de búsqueda más específicas que proporcionasen un mayor número de estudios relevantes. Sin embargo, debido a la definición poco clara de la intervención de estudio, utilizamos un estrategia de búsqueda con un enfoque más amplio que nos permitió recuperar estudios que cumplieran nuestros criterios de inclusión y que con estrategias más centradas en la intervención de estudio podrían no haber sido identificados. En segundo lugar, puesto que no existe una definición clara de entrenamiento cognitivo y es difícil la distinción con otras intervenciones cognitivas (rehabilitación y estimulación cognitivas), es posible que en algún caso se haya podido clasificar erróneamente la intervención. Sin embargo, para intentar resolver esta limitación, definimos claramente las características que debía cumplir la intervención para ser considerada como entrenamiento cognitivo y excluimos combinaciones de intervenciones que pudieran añadir complejidad y factores de confusión. En tercer lugar, el tipo de metanálisis utilizado (efectos aleatorios) ha podido no ser el adecuado para algunos desenlaces, teniendo en cuenta los problemas ya comentados sobre la unidad de análisis y las diferencias entre estudios en relación a las poblaciones de pacientes, las técnicas de estimulación, los comparadores, los desenlaces, la duración de la intervención y el seguimiento, así como otros aspectos

relacionados con el diseño del estudio. Además, dado el pequeño número de estudios y participantes incluidos en los metanálisis para algunos desenlaces, los resultados pueden no haber alcanzado la significación estadística debido a la falta de potencia.

Conclusiones

Con el objetivo de evaluar la efectividad del entrenamiento cognitivo en pacientes adultos con diagnóstico de demencia y un nivel de gravedad leve- moderado, identificamos 18 ECA que cumplieron nuestros criterios de inclusión.

Como resultado, encontramos que, **tras finalizar el tratamiento**, el entrenamiento cognitivo en comparación con un grupo control puede tener efectos positivos grandes sobre la función cognitiva global y de subdominios como la memoria diferida y el lenguaje de pacientes con demencia leve-moderada, así como un efecto positivo más discreto sobre la fluencia semántica (calidad de la evidencia baja). Asimismo, el entrenamiento cognitivo probablemente tenga un efecto positivo moderado-grande sobre la memoria inmediata (calidad de la evidencia moderada). Aunque también encontramos mejoras a favor del entrenamiento cognitivo al final del tratamiento para otros dominios cognitivos (como memoria operativa, fluencia verbal o función ejecutiva), en estos casos la calidad de la evidencia fue muy baja por lo que nuestra confianza en los resultados obtenidos es muy escasa. Además de estos resultados cognitivos, hallamos que el entrenamiento cognitivo también puede asociarse a un enlentecimiento importante de la progresión clínica de la demencia y una disminución, más discreta, de la carga del cuidador inmediatamente después del tratamiento (calidad de la evidencia baja). No encontramos evidencia de un efecto significativo del entrenamiento cognitivo sobre otros desenlaces como la sintomatología depresiva, la capacidad funcional (para tareas básicas e instrumentales), la calidad de vida o cambios en el patrón de comportamiento (calidad muy baja).

A medio plazo (entre los 3 y los 12 meses posteriores al tratamiento) y en comparación con el grupo control, la calidad de la evidencia en relación a los efectos positivos del entrenamiento cognitivo sobre la capacidad cognitiva y la progresión clínica es muy baja. No obstante, encontramos que el entrenamiento cognitivo probablemente tenga un efecto positivo moderado sobre la fluencia verbal en pacientes con demencia leve-moderada a medio plazo (calidad de la evidencia moderada), así como puede tener efectos positivos ligeros-moderados sobre la sintomatología depresiva (calidad de la evidencia baja). El entrenamiento cognitivo puede mejorar ligeramente la capacidad funcional o no tener ningún efecto sobre el desarrollo de actividades básicas de la vida diaria y la velocidad de procesamiento (calidad de la evidencia baja).

No encontramos evidencia de un efecto significativo del entrenamiento cognitivo a medio plazo sobre otros desenlaces como la calidad de vida, la memoria (diferida, inmediata u operativa), lenguaje, fluencia semántica, función ejecutiva, capacidad funcional para el desarrollo de actividades instrumentales o cambios del patrón de comportamiento (calidad muy baja).

En los análisis de subgrupos realizados para explorar posibles modificadores del efecto, no se identificó ningún impacto consistente y significativo. No obstante, observamos que el entrenamiento cognitivo tendía hacia un efecto mayor sobre la función cognitiva y el enlentecimiento de la progresión del deterioro cognitivo en subgrupos de pacientes con demencia tipo Alzheimer según los criterios NINCDS-ADRDA frente a otros subgrupos que incluían otros tipos de demencias, y sobre el patrón de comportamiento en subgrupos de pacientes con un nivel de demencia moderado frente a otros con demencia leve.

Son necesarios más estudios futuros bien diseñados y con datos basados en cuestionarios estandarizados que comparen a medio y largo plazo los resultados del entrenamiento cognitivo frente a otras intervenciones específicas en pacientes con demencia leve-moderada. La investigación de aspectos como qué tipo de entrenamiento cognitivo y con qué duración y frecuencia es más efectivo, así como para qué tipo de demencia y con qué grado de gravedad, son de especial interés, concretamente para desenlaces como la calidad de vida y la carga del cuidador.

Puntos clave

- Esta revisión incluye 18 ECA que analizan los resultados del entrenamiento cognitivo en pacientes con demencia leve-moderada.
- Evidencia de calidad baja y moderada ha mostrado que el entrenamiento cognitivo, en comparación con un grupo control, puede mejorar en gran medida la función cognitiva global (especialmente subdominios como la memoria inmediata, la memoria diferida y el lenguaje) y, en menor medida, la fluencia semántica y la carga del cuidador, así como enlentecer la progresión clínica de la demencia tras finalizar el tratamiento.
- La calidad de la evidencia sobre las mejoras encontradas a favor del entrenamiento cognitivo al final del tratamiento en otros dominios cognitivos (memoria operativa, fluencia verbal o función ejecutiva) fue muy baja.
- No encontramos evidencia de un efecto significativo del entrenamiento cognitivo sobre la sintomatología depresiva, la capacidad funcional, la calidad de vida o cambios en el patrón de comportamiento inmediatamente después del tratamiento.
- Las mejoras encontradas a medio plazo (entre los 3 y los 12 meses posteriores al tratamiento) a favor del entrenamiento cognitivo sobre la capacidad cognitiva y la progresión clínica fue muy baja, pero evidencia de calidad baja y moderada ha mostrado que el entrenamiento cognitivo podría mejorar la fluencia verbal y la sintomatología depresiva de estos pacientes, respectivamente.
- No encontramos evidencia de un efecto significativo del entrenamiento cognitivo a medio plazo sobre la calidad de vida, la memoria, el lenguaje, la fluencia semántica, función ejecutiva, capacidad funcional para el desarrollo de actividades instrumentales o cambios del patrón de comportamiento.
- En los análisis de subgrupos realizados no se identificó ningún impacto consistente y significativo, aunque encontramos que los resultados observados sobre la función cognitiva y la progresión del deterioro cognitivo a favor del entrenamiento cognitivo tendían hacia un efecto mayor en subgrupos de pacientes con demencia tipo Alzheimer según los criterios NINCDS-ADRDA, al igual que ocurría sobre los síntomas conductuales en subgrupos de pacientes con un grado de demencia moderado.

- Son necesarios más estudios bien diseñados que analicen aspectos relacionados con qué tipo de entrenamiento cognitivo y con qué duración y frecuencia es más efectiva, así como para qué tipo y con qué grado de gravedad de la demencia.

Referencias bibliográficas

1. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. Arlington: APA; 2013.
2. Villarejo Galende A, Eimil Ortiz M, Llamas Velasco S, Llanero Luque M, López de Silanes de Miguel C, Prieto Jurczynska C. Informe de la Fundación del Cerebro. Impacto social de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias . *Neurologia*. 2017 14 dic:30350-X.
3. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's Dement*. 2013;9:63–75.
4. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a las Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias. *Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a las Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS N.º 2009/07.*
5. Sheehan B. Assessment scales in dementia. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012;5:349–58
6. Olazarán J, Reisberg B, Clare L, Cruz I, Peña-Casanova J, del Ser T, et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: A systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30:161–78.
7. Buschert V, Bokde ALW, Hampel H. Cognitive intervention in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:508–17.
8. Bahar-Fuchs A, Clare L, Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(6):CD003260.
9. Choi J, Twamley EW. Cognitive rehabilitation therapies for Alzheimer's disease: A review of methods to improve treatment engagement and self-efficacy. *Neuropsychol Rev*. 2013;23:48–62.
10. Aguirre E, Woods RT, Spector A, Orrell M. Cognitive stimulation for dementia: A systematic review of the evidence of effectiveness from randomised controlled trials. *Ageing Res Rev*. 2013;12:253–62.
11. Bahar-Fuchs A, Clare L, Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for persons with mild to moderate dementia of the Alzheimer's or vascular type: A review. *Alzheimer's Res Ther*. 2013;5:35.

12. Reijnders J, Heugten C Van, Boxtel M Van, van Heugten C, van Boxtel M, Heugten C Van, et al. Cognitive interventions in healthy older adults and people with mild cognitive impairment: a systematic review. *Ageing Res Rev.* 2011;12:263–75.
13. Clare L, Woods RT. Cognitive training and cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer’s disease: A review. *Neuropsychol Rehabil.* 2004;14:385–401.
14. Ylvisaker M, Hanks R, Johnson-Greene D. Perspectives on rehabilitation of individuals with cognitive impairment after brain injury: rationale for reconsideration of theoretical paradigms. *J Head Trauma Rehabil.* 2002;17:191–209.
15. Rabipour S, Raz A. Training the brain: Fact and fad in cognitive and behavioral remediation. *Brain Cogn.* 2012;79:159–79.
16. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:167–202.
17. Goldman-Rakic PS. The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1996;351:1445–53.
18. Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED. *Neuropsychological assessment* (5th ed.). New York: Oxford University Press; 2012.
19. Miotto EC, Batista AX, Simon SS, Hampstead BM. Neurophysiologic and cognitive changes arising from cognitive training interventions in persons with mild cognitive impairment: A systematic review. *Neural Plast.* 2018;2018:1–14.
20. Lampit A, Hallock H, Valenzuela M. Computerized cognitive training in cognitively healthy older adults: A systematic review and meta-analysis of effect modifiers. *PLoS Med.* 2014;11:e1001756.
21. Ball K, Berch DB, Helmers KF, Jobe JB, Leveck MD, Marsiske M, et al. Effects of cognitive training interventions with older adults: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:2271–81.
22. Olazarán J, Reisberg B, Clare L, Cruz I, Peña-Casanova J, del Ser T, et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer’s disease: A systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;30:161–78.
23. Valenzuela M, Sachdev P. Can Cognitive Exercise Prevent the Onset of Dementia? Systematic Review of Randomized Clinical Trials with Longitudinal Follow-up. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2009;17:179–87.

24. Alves J, Magalhaes R, Thomas RE, Gonçalves OF, Petrosyan A, Sampaio A. Is there evidence for cognitive intervention in Alzheimer Disease? A systematic review of efficacy, feasibility and cost-effectiveness. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2013;27:195-203.
25. Spector A, Orrell M, Hall L. Systematic review of neuropsychological outcomes in dementia from cognition-based psychological interventions. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012;34(3-4):244-55.
26. Kurz AF, Leucht S, Lautenschlager NT. The clinical significance of cognition-focused interventions for cognitively impaired older adults: A systematic review of randomized controlled trials. *Int Psychogeriatrics.* 2011;23:1364-75.
27. Sitzer DI, Twamley EW, Jeste DV. Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;114:75-90.
28. Huntley JD, Gould RL, Liu K, Smith M, Howard RJ. Do cognitive interventions improve general cognition in dementia? A meta-analysis and meta-regression. *BMJ Open.* 2015;5:e005247.
29. Reisberg B, Jamil IA, Khan S, Monteiro I, Torossian C, Ferris S, et al. Staging Dementia. En: Abou-Salem MT, Katona CLE, Kumar A, (eds). *Princ Pract Geriatr Psychiatry.* [s.l.]: Willey and Sons; 2010. p 162-9.
30. Green J. *Neuropsychological Evaluation of the Older Adult.* Londres: California: Academic Press; Elsevier; 2000.
31. Strauss E, Sherman ES, Spreen O. *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary.* Oxford: Oxford University Press; 2006.
32. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
33. Higgins J, Green S, (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* Version 5.1.0 [Internet] [actualizado Mar 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011 [citado ene 2020]. URL: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>
34. Lampit A, Hallock H, Moss R, Kwok S, Rosser M, Lukjanenko M, et al. The timecourse of global cognitive gains from supervised computer-assisted cognitive training: A randomised, active-controlled trial in elderly with multiple dementia risk factors. *J Prev Alzheimer's Dis.* 2014;1:33-9.

35. Bahar-Fuchs A, Martyr A, Goh AMY, Sabates J, Clare L. Cognitive training for people with mild to moderate dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;25(3):CD013069.
36. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences.* [s.l.]: Lawrence Erlbaum Associate;1988.
37. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019).* Cochrane, 2019. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
38. Perneckzy R, Wagenpfeil S, Komossa K, Grimmer T, Diehl J, Kurz A. Mapping scores onto stages: Mini-mental state examination and clinical dementia rating. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006;14:139–44.
39. Fernández-Calvo B, Rodríguez-Pérez R, Contador I, Rubio-Santorum A, Ramos F. Efficacy of cognitive training programs based on new software technologies in patients with Alzheimer-type dementia. *Psicothema.* 2011;23:44–50.
40. Barban F, Annicchiarico R, Pantelopoulos S, Federici A, Perri R, Fadda L, et al. Protecting cognition from aging and Alzheimer's disease: a computerized cognitive training combined with reminiscence therapy. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2016;31:340–8.
41. Trebbastoni A, Imbriano L, Podda L, Rendace L, Sacchetti ML, Campanelli A, et al. Cognitive training in patients with Alzheimer's disease: Findings of a 12-month randomized controlled trial. *Curr Alzheimer Res.* 2018;15:452–61.
42. Jelcic N, Agostini M, Meneghello F, Bussè C, Parise S, Galano A, et al. Feasibility and efficacy of cognitive telerehabilitation in early Alzheimer's disease: A pilot study. *Clin Interv Aging.* 2014;9:1605–11.
43. Mapelli D, Di Rosa E, Nocita R, Sava D. Cognitive stimulation in patients with dementia: randomized controlled trial. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2013;3:263–71.
44. Giovagnoli AR, Manfredi V, Parente A, Schifano L, Oliveri S, Avanzini G. Cognitive training in Alzheimer's disease: a controlled randomized study. *Neurol Sci.* 2017;38:1485–93.
45. Jelcic N, Cagnin A, Meneghello F, Turolla A, Ermani M, Dam M. Effects of lexical-semantic treatment on memory in early Alzheimer disease: an observer-blinded randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 2012;26:949–56.

46. Bergamaschi S, Arcara G, Calza A, Villani D, Orgeta V, Mondini S. One-year repeated cycles of cognitive training (CT) for Alzheimer's disease. *Aging Clin Exp Res.* 2013;25:421–6.
47. Galante E, Venturini G, Fiaccadori C. Computer-based cognitive intervention for dementia: preliminary results of a randomized clinical trial. *G Ital Med Lav Ergon.* 2018;29(3 Suppl B):B26-32.
48. Tsantali E, Economidis D, Rigopoulou S. Testing the benefits of cognitive training vs. cognitive stimulation in mild Alzheimer's disease: A randomised controlled trial. *Brain Impair.* 2017;18:188–96.
49. Nousia A, Siokas V, Aretouli E, Messinis L, Aloizou AM, Martzoukou M, et al. Beneficial effect of multidomain cognitive training on the neuropsychological performance of patients with early-stage Alzheimer's disease. *Neural Plast.* 2018:2845176.
50. Heiss WD, Kessler J, Slansky I, Mielke R, Szelies B, Herholz K. Activation PET as an instrument to determine therapeutic efficacy in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;695:327-31.
51. Lee GY, Yip CC, Yu EC, Man DW. Evaluation of a computer-assisted errorless learning-based memory training program for patients with early Alzheimer's disease in Hong Kong: a pilot study. *Clin Interv Aging.* 2013;8:623–33.
52. Quayhagen MP, Quayhagen M, Corbeil RR, Roth PA, Rodgers JA. A dyadic remediation program for care recipients with dementia. *Nurs Res.* 1995;44:153-9.
53. Amieva H, Robert PH, Grandoulier AS, Meillon C, De Rotrou J, Andrieu S, et al. Group and individual cognitive therapies in Alzheimer's disease: the ETNA3 randomized trial. *Int psychogeriatrics.* 2016;28:707–17.
54. Kallio EL, Ohman H, Hietanen M, Soini H, Strandberg TE, Kautiainen H, et al. Effects of cognitive training on cognition and quality of life of older persons with dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66:664–70.
55. Huntley JD, Hampshire A, Bor D, Owen A, Howard RJ. Adaptive working memory strategy training in early Alzheimer's disease: randomised controlled trial. *Br J psychiatry.* 2017;210:61-6.
56. Silva AR, Pinho MS, Macedo L, Moulin CJA. The cognitive effects of wearable cameras in mild Alzheimer disease - An experimental Study. *Curr Alzheimer Res.* 2017;14:1270–82.

57. Silva AR, Pinho MS, Macedo L, Moulin C, Caldeira S, Firmino H. It is not only memory: effects of sensecam on improving well-being in patients with mild alzheimer disease. *Int psychogeriatrics*. 2017;29:741–54.
58. Dickinson C, Gibson G, Gotts Z, Stobbart L, Robinson L. Cognitive stimulation therapy in dementia care: Exploring the views and experiences of service providers on the barriers and facilitators to implementation in practice using Normalization Process Theory. *Int Psychogeriatrics*. 2017;29:1869–78.
59. Hodge AS, Hailey E. English National Memory Clinics Audit Report. London: Royal college of Psychiatrists; 2013. 24p. Publication number: CCQI158.
60. Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer’s disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD001190.
61. Birks JS, Chong LY, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer’s disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;9:CD001191.
62. Alves J, Magalhães R, Thomas RE, Gonçalves ÓF, Petrosyan A, Sampaio A. Is there evidence for cognitive intervention in alzheimer disease? A systematic review of efficacy, feasibility, and cost-effectiveness. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2013;27:195–203.
63. Folkerts AK, Roheger M, Franklin J, Middelstadt J, Kalbe E. Cognitive interventions in patients with dementia living in long-term care facilities: Systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017;73:204–21.
64. Hill NTM, Mowszowski L, Naismith SL, Chadwick VL, Valenzuela M, Lampit A. Computerized cognitive training in older adults with mild cognitive impairment or dementia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2017;174:329–40.
65. Moniz-Cook E, Vernooij-Dassen M, Woods R, Verhey F, Chattat R, De Vugt M, et al. A European consensus on outcome measures for psychosocial intervention research in dementia care. *Aging Ment Health*. 2008;12:14–29.
66. Aben L, Heijenbrok-Kal MH, Van Loon EMP, Groet E, Ponds RWHM, Busschbach JJ V, et al. Training memory self-efficacy in the chronic stage after stroke: A randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013;27:110–7.
67. ACTRN12615000905561. The impact of the Dementia Care in Hospitals Program in improving the quality of life and adverse events in acute hospital patients with cognitive impairment: a stepped wedge cluster trial. 2015 [añadido 30 abril 2017; citado 23 enero 2020]. En: *Cochrane Central*

Register of Controlled Trials (CENTRAL) [Internet]. Cochrane Library; 2020. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01308076/full>

68. ACTRN12616000501448. Does creatine enhance the effects of cognitive training in older adults with mild cognitive impairment?. 2016 [añadido 30 abril 2017; citado 23 enero 2020]. En: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) [Internet]. Cochrane Library; 2020. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01308091/full>
69. ACTRN12616000778482. Randomised trial aiming to improve the quality of life of people with Dementia (Alzheimer's disease) plus their carers (RAPID-Plus). 2016 [añadido 30 abril 2017; citado 31 enero 2020]. En: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) [Internet]. Cochrane Library; 2020. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01308096/full>
70. ACTRN12616000886482. Randomised trial aiming to prevent development of depression and improve quality of life in individuals with dementia (Alzheimer's disease). 2016 [añadido julio 2016; citado 31 enero 2020]. En: Australian New Zealand Clinical Trials Registry [Internet]. URL: <http://www.anzctr.org.au/ACTRN12616000886482.aspx>
71. ACTRN12616001056482. Efficacy of computer versus group memory training for memory rehabilitation post-stroke. 2016 [añadido 30 abril 2017; citado 13 febrero 2020]. En: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) [Internet]. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01308103/full>
72. ACTRN12617000364370. The effect of cognitive training on cognitive function in older people with mild to moderate dementia: a single-blind randomised control trial. 2017 [añadido 30 abril 2018; citado 14 febrero 2020]. En: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) [Internet]. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01456964/full>
73. XtremeVRI AG. Cognitive/Physical Computer-Game Blended Training With Personalized Brain Network Activation Technology for the Elderly (AlterniityAR). 2015 [actualizado 2018; citado 14 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02417558> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02417558.
74. Åkerlund E, Esbjörnsson E, Sunnerhagen KS, Björkdahl A. Can computerized working memory training improve impaired working memory, cognition and psychological health?. *Brain Inj.* 2013;27:1649–57.

75. Amieva H, Dartigues JF. ETNA3, a clinical randomized study assessing three cognitive-oriented therapies in dementia: Rationale and general design. *Rev Neurol (Paris)*. 2013;169:752–6.
76. Amjad I, Toor H, Niazi IK, Pervaiz S, Jochumsen M, Shafique M, et al. Xbox 360 Kinect Cognitive Games Improve Slowness, Complexity of EEG, and Cognitive Functions in Subjects with Mild Cognitive Impairment: A Randomized Control Trial. *Games Health J*. 2019;8:144–52.
77. Anderson-Hanley C, Maloney M, Barcelos N, Striegnitz K, Kramer A. Neuropsychological benefits of neuro-exergaming for older adults: A pilot study of an interactive physical and cognitive exercise system (iPACES). *J Aging Phys Act*. 2017;25:73–83.
78. Anderson-Hanley C, Stark J, Wall KM, Vanbrakle M, Michel M, Maloney M, et al. The interactive physical and cognitive exercise system (iPACESxs™): Effects of a 3-month in-home pilot clinical trial for mild cognitive impairment and caregivers. *Clin Interv Aging*. 2018;13:1565–77.
79. Andrews SC, Domínguez JF, Mercieca EC, Georgiou-Karistianis N, Stout JC. Cognitive interventions to enhance neural compensation in Huntington’s disease. *Neurodegener Dis Manag*. 2015;5:155–64.
80. Oltra-Cucarella J, Pérez-Elvira R, Espert R, McCormick AS. Are cognitive interventions effective in alzheimer’s disease? A controlled meta-analysis of the effects of bias: correction to Oltra-Cucarella et al. *Neuropsychology*. 2016;30:652.
81. Nakawiro D, Chansirikarnjana S, Srisuwan P, Aebthaisong O, Sudsakorn P, Vidhyachak C, et al. Cognitive stimulation and cognitive training program in mild cognitive impairment (MCI). *Asia-Pacific Psychiatry*. 2015;7(Supl I):23.
82. Bahar-Fuchs A, Webb S, Bartsch L, Clare L, Rebok G, Cherbuin N, et al. Tailored and Adaptive Computerized Cognitive Training in Older Adults at Risk for Dementia: A Randomized Controlled Trial. *J Alzheimer’s Dis*. 2017;60:889–911.
83. Ball K, Berch DB, Helmers KF, Jobe JB, Leveck MD, Marsiske M, et al. Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2271–81.
84. Ballard C, Khan Z, Clack H, Corbett A. Nonpharmacological treatment of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry*. 2011;56:589–95.
85. Ballard C. Improving Well-being and Health for People with Dementia (WHELD). 2013 [actualizado 2013; citado 14 febrero 2020]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of

Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01855152?term=NCT01855152&draw=2&rank=1> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT 01855152.

86. Barban F, Annicchiarico R, Perri R, Fadda L, Carlesimo GA, Pantelopoulos S, et al. Randomized clinical trial of a computer-based cognitive treatment for healthy elderly, clinical and preclinical Alzheimer's disease. the SOCIABLE project. *J Alzheimer's Dis.* 2012;29:101.
87. Barnes DE, Yaffe K, Belfor N, Jagust WJ, DeCarli C, Reed BR, et al. Computer-based cognitive training for mild cognitive impairment: results from a pilot randomized, controlled trial. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2009;23:205–10.
88. Barnes DE, Mehling W, Yaffe K, Abrams G, Boscardin WJ, Chesney M. Preventing loss of independence through exercise in person with dementia in the va (plie-va): study protocol. *Alzheimer's & Dementia.* 2015;11(7 SUPPL. 1):577–8.
89. Baycrest. ArtontheBrain: An Inclusive Evidence-based Cognitive Health App for Older Adults to Promote Aging at Home. 2018 [actualizado 2019; citado 18 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03551483?term=NCT03551483&draw=2&rank=1> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03551483.
90. 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.
91. Bell MD, Vissicchio NA, Weinstein AJ. Cognitive Training and Work Therapy for the Treatment of Verbal Learning and Memory Deficits in Veterans With Alcohol Use Disorders. *J Dual Diagn.* 2016;12:83–9.
92. Belleville S. Cognitive training for persons with mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatrics.* 2008;20:57–66.
93. Belleville S. The Engage Program: Combining Cognitive Training With Engaging Leisure Activities To Promote Cognitive Reserve in Older Adults At Risk of Dementia. *Alzheimer's Dement.* 2017;13:1156.
94. Belleville S, Hudon C, Bier N, Brodeur C, Gilbert B, Grenier SS, et al. MEMO+: Efficacy, Durability and Effect of Cognitive Training and Psychosocial Intervention in Individuals with Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66:655–63.

95. Best JR, Eng JJ, Davis JC, Hsiung R, Hall PA, Middleton LE, et al. Study protocol for Vitality: a proof-of-concept randomised controlled trial of exercise training or complex mental and social activities to promote cognition in adults with chronic stroke. *BMJ Open*. 2018;8(3):e021490.
96. Bezdenezhnykh A, Prokopenko S, Mozheyko E, Koryagina T, Chernukh T, Shvetsova I, et al. Multidisciplinary clinical rehabilitation computer cognitive training for patients with cognitive impairments in acute ischemic stroke. *Int J stroke*. 2014;9:218.
97. Bezdenezhnykh A, Prokopenko S, Mozheiko E, Petrova M, Grippa E, Lipatnikova S, et al. Neuropsychological computer training versus entertaining computer games in patients with post-stroke cognitive impairments: randomized clinical study. *Int J stroke*. 2015;10:412.
98. Bezdenezhnykh AF, Prokopenko S V, Mozheyko EY, Koryagina T V. Computer cognitive programs and entertaining computer games: what are differences?. *Neurodegener Dis*. 2015;15:1705.
99. Bier N, Grenier S, Brodeur C, Gauthier S, Gilbert B, Hudon C, et al. Measuring the impact of cognitive and psychosocial interventions in persons with mild cognitive impairment with a randomized single-blind controlled trial: rationale and design of the MEMO+ study. *Int psychogeriatrics*. 2015;27:511–25.
100. University of Alabama at Birmingham, National Institute on Aging. Speed of Processing Training for Cognitive Deficits After Delirium in Older Adults. 2017 [actualizado 2019; citado 18 febrero 2020]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03342989?term=03342989&draw=2&rank=1> Clinicaltrials.gov Identifier: NCT03342989.
101. Biundo R, Weis L, Fiorenzato E, Gentile G, Giglio M, Schifano R, et al. Double-blind randomized trial of t-DCS versus sham in Parkinson patients with mild cognitive impairment receiving cognitive training. *Brain Stimul*. 2015;8:1223–5.
102. Blackburn I, Bishop S. Changes in cognition with pharmacotherapy and cognitive therapy. *Br J psychiatry*. 1983;143:609–17.
103. Boller B, Jennings JM, Dieudonné B, Verny M, Ergis AM. Recollection training and transfer effects in Alzheimer's disease: Effectiveness of the repetition-lag procedure. *Brain Cogn*. 2012;78:169–77.

104. Bottiroli S, Cavallini E. Can computer familiarity regulate the benefits of computer-based memory training in normal aging? A study with an Italian sample of older adults. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2009;16:401–18.
105. Brueggen K, Kasper E, Ochmann S, Pfaff H, Webel S, Schneider W, et al. Cognitive Rehabilitation in Alzheimer’s Disease: A Controlled Intervention Trial. *J Alzheimers Dis*. 2017;57:1315–24.
106. Buiza C, Etxeberria I, Galdona N, Gonzalez MF, Arriola E, Lopez de Munain A, et al. A randomized, two-year study of the efficacy of cognitive intervention on elderly people: the Donostia Longitudinal Study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23:85–94.
107. 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;23:382–94.
108. Burgio F, Delazer M, Meneghello F, Pertl MT, Semenza C, Zamarian L. Cognitive training improves ratio processing and decision making in patients with mild cognitive impairment. *J Alzheimer’s Dis*. 2018;64:1213–26.
109. Buschert VC, Friese U, Teipel SJ, Schneider P, Merensky W, Rujescu D, et al. Effects of a newly developed cognitive intervention in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer’s disease: a pilot study. *J Alzheimers Dis*. 2011;25:679–94.
110. Buschert VC, Giegling I, Teipel SJ, Jolk S, Hampel H, Rujescu D, et al. Long-term observation of a multicomponent cognitive intervention in mild cognitive impairment. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(12):e1492-8.
111. Fischer-Terworth C, Probst P, Glanzmann PG, Knorr CC. Psychological interventions in dementia: An evaluative review. *Zeitschrift fur Psychiatr Psychol und Psychother*. 2009;57:195–206.
112. Callan JA, Siegle GJ, Abebe K, Black B, Martire L, Schulz R, et al. Feasibility of a pocket-PC based cognitive control intervention in dementia spousal caregivers. *Aging Ment Health*. 2016;20:575–82.
113. Carretti B, Borella E, Fostinelli S, Zavagnin M. Benefits of training working memory in amnesic mild cognitive impairment: specific and transfer effects. *Int psychogeriatrics*. 2013;25:617–26.
114. Carrion C, Folkvord F, Anastasiadou D, Aymerich M. Cognitive Therapy for Dementia Patients: A Systematic Review. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018;46(1–2):1–26.

115. Cavallo M, Hunter EM, van der Hiele K, Angilletta C. Computerized Structured Cognitive Training in Patients Affected by Early-Stage Alzheimer's Disease is Feasible and Effective: A Randomized Controlled Study. *Arch Clin Neuropsychol*. 2016;31:868–76.
116. Beersheva Mental Health Center. Cognitive Training in the Elderly. 2015 [actualizado 2010; citado 18 febrero 2020]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00146263?term=NCT00146263&draw=2&rank=1> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00146263.
117. Assaf-Harofeh Medical Center. Effects of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) and Cognitive Training for Alzheimer Patients. 2009 [actualizado 2010; citado 18 febrero 2020]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00909285?term=00909285&draw=2&rank=1> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00909285.
118. Beth Israel Deaconess Medical Center, Neuronix Ltd. Effects of a Combined Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) and Cognitive Training in Alzheimer Patients. 2012 [actualizado 2017; citado 18 febrero 2020]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01504958?term=01504958&draw=2&rank=1> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT0104958.
119. Shaare Zedek Medical Center. Computerized Personal Interventions for Alzheimer's Patients. 2011 [actualizado 2011; citado 18 febrero 2020]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01329484?term=01329484&draw=2&rank=1> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01329484.
120. Beersheva Mental Health Center. Neurofeedback as a Novel Treatment for Mild Cognitive Impairment & Early Alzheimer's Disease. 2016 [actualizado 2016; citado 18 febrero 2020]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02987842?term=NCT02987842&draw=2&rank=1> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT 02987842.
121. Chandler MJ, Locke DEC, Duncan NL, Hanna SM, Cuc AV, Fields JA, et al. Computer versus Compensatory Calendar Training in Individuals with Mild Cognitive Impairment: Functional Impact in a Pilot Study. *Brain Sci*. 2017;7(9):E112.

122. Chen CX, Mao RH, Li SX, Zhao YN, Zhang M. Effect of visual training on cognitive function in stroke patients. *Int J Nurs Sci.* 2015;2:329–33.
123. Chen H-MM, Tsai L-JJ, Chao S-YY, Clark MJ. Study on the Effects of Individualized Learning Therapy on Cognitive Function and Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in the Institutionalized Older Adults. *J Nurs Res.* 2016;24:300–10.
124. Cheng CP, Chiu-Wa Lam L, Cheng ST. The Effects of Integrated Attention Training for Older Chinese Adults With Subjective Cognitive Complaints: A Randomized Controlled Study. *J Appl Gerontol.* 2018;37:1195–214.
125. Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, National Natural Science Foundation of China, Knowledge Innovation Project of the Chinese Academy of Sciences. Cognitive training in elderly with subjective memory complaints. 2015 [actualizado 2017; citado 25 febrero 2020] En: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-15006165> Identificador: CICTR-IOR-15006165.
126. Clare L, Wilson BA, Carter G, Roth I, Hodges JR. Relearning face-name associations in early Alzheimer’s disease. *Neuropsychology.* 2002;16:538–47.
127. The Cleveland Clinic, National Institutes of Health. Effects of Exercise and Cognitive Training on Cognitive Function in Older Adults. 2009 [actualizado 2013; citado 20 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01038726?term=Effects+of+Exercise+and+Cognitive+Training+on+Cognitive+Function+in+Older+Adults&draw=2&rank=1> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01038726.
128. Cohen-Mansfield J, Cohen R, Buettner L, Eyal N, Jakobovits H, Rebok G, et al. Interventions for older persons reporting memory difficulties: a randomized controlled pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2014;30:478–86.
129. Cohen-Mansfield J, Cohen R, Buettner L, Eyal N, Jakobovits H, Rebok G, et al. Interventions for older persons reporting memory difficulties: a randomized controlled pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2015;30:478–86.
130. Cooper C, Mukadam N, Katona C, Lyketsos CG, Ames D, Rabins P, et al. Systematic review of the effectiveness of non-pharmacological interventions to improve quality of life of people with dementia. *Int psychogeriatrics.* 2012;24:856–70.

131. Posit Science Corporation, University of California. Computer-Based Training for Mild Alzheimer's Disease. 2009 [actualizado 2013; citado 20 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00319891?term=00319891&draw=2&rank=1> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00319891.
132. Cotelli M, Manenti R, Petesi M, Brambilla M, Rosini S, Zanetti O. Face-name associations memory training during non-invasive brain stimulation improves memory in Alzheimer's patients. *J Nutr Heal Aging*. 2012;16:861.
133. Couture M, Giguere-Rancourt A, Simard M. Impact of cognitive interventions on cognitive symptoms in idiopathic Parkinson's disease. *Neurodegener Dis*. 2017;17:1835.
134. Creighton AS, van der Ploeg ES, O'Connor DW. A literature review of spaced-retrieval interventions: a direct memory intervention for people with dementia. *Int psychogeriatrics*. 2013;25:1743-63.
135. Division of Non Communicable Disease INDIAN COUNCIL OF MEDICAL RESEARCH Ansari Nagar New Delhi. Program for Elderly patients with memory disorder. 2014 [actualizado 2020; citado 25 febrero 2020] En: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/01/004290> Identificador: CTRI/2014/01/004290.
136. All India Institute of Medical Sciences. Providing Therapeutic program focused on restoring cognitive deficits through specific skill training and compensatory strategies to Mild Alzheimer Disease Patients. 2014 [actualizado 2020; citado 25 febrero 2020] En: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/04/004550> Identificador: CTRI/2014/04/004550.
137. Dhara Sharma Brain training with mobile application and effect of it on quality of life of older adults. 2018 [actualizado 2018; citado 25 febrero 2020] En: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011090> Identificador: CTRI/2018/01/011090.
138. Danassi E. SOCIABLE: a surface computing platform empowering effective cognitive training for healthy and cognitively impaired elderly. *Adv Exp Med Biol*. 2015;821:129-30.

139. Dannhauser T, University College. ThinkingFit: Combined Physical, Cognitive and Social Treatment in Mild Cognitive Impairment (MCI). 2012 [actualizado 2014; citado 20 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01603862?term=NCT01603862&draw=2&rank=1> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01603862.
140. Dannhauser TM, Cleverley M, Whitfield TJ, Fletcher BC, Stevens T, Walker Z. A complex multimodal activity intervention to reduce the risk of dementia in mild cognitive impairment--ThinkingFit: pilot and feasibility study for a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2014;14:129.
141. Davis RN, Massman PJ, Doody RS. Cognitive intervention in Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2001;15:1–9.
142. De Luca R, Calabro RS, Gervasi G, De Salvo S, Bonanno L, Corallo F, et al. Is computer-assisted training effective in improving rehabilitative outcomes after brain injury? A case-control hospital-based study. *Disabil Health J*. 2014;7:356–60.
143. De Luca R, Bramanti A, De Cola MC, Leonardi S, Torrisi M, Aragona B, et al. Cognitive training for patients with dementia living in a sicilian nursing home: a novel web-based approach. *Neurol Sci*. 2016;37:1685–91.
144. De Luca R, Leonardi S, Spadaro L, Russo M, Aragona B, Torrisi M, et al. Improving Cognitive Function in Patients with Stroke: Can Computerized Training Be the Future?. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27:1055–60.
145. The Netherlands Organisation for Health Research and Development (ZonMw), Han University of Applied Sciences. Implementation and Evaluation of the COTiD Program in the Netherlands. 2010 [actualizado 2010; citado 20 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01117285?term=NCT01117285&draw=2&rank=1> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01117285.
146. De Vreese LP, Neri M, Fioravanti M, Belloi L, Zanetti O. Memory rehabilitation in Alzheimer's disease: A review of progress. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:794–809.
147. Diamond K, Mowszowski L, Cockayne N, Norrie L, Paradise M, Hermens DF, et al. Randomized controlled trial of a healthy brain ageing cognitive training program: Effects on memory, mood, and sleep. *J Alzheimer Dis*. 2015;44:1181-91.

148. Diamond K, Mowszowski L, Cockayne N, Norrie L, Paradise M, Hermens DF, et al. Randomized controlled trial of a healthy brain ageing cognitive training program: effects on memory, mood, and sleep. *Adv Alzheimer's Dis.* 2015;44:355–65.
149. Dibello L, Bagoj E, Robusto C, Ciro M. Cognitive training in mild cognitive impairment: an integrative approach. *Neuroepidemiology.* 2018;50(1-2):101.
150. Dodge HH, Zhu J, Mattek N, Bowman M, Ybarra O, Wild K, et al. Web-enabled Conversational Interactions as a Means to Improve Cognitive Functions: Results of a 6-Week Randomized Controlled Trial. *Alzheimer's Dement (N Y).* 2015;1:1–12.
151. Duan Y, Lu L, Chen J, Wu C, Liang J, Zheng Y, et al. Psychosocial interventions for Alzheimer's disease cognitive symptoms: a Bayesian network meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2018;18:175.
152. Dwolatzky T, Tractinsky N, Sarne-Fleischmann V. Computer-supported personal interventions for older people with cognitive impairment and dementia. *Alzheimer's and dementia.* 2014;10:158.
153. Eckroth-Bucher M, Siberski J. Preserving cognition through an integrated cognitive stimulation and training program. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2009;24:234–45.
154. Edwards JD, Xu H, Clark D, Ross LA, Unverzagt FW. The active study: what we have learned and what is next? cognitive training reduces incident dementia across ten years. *Alzheimer's dementia.* 2016;12(7 Suppl):P212.
155. Eleni P, Fotini K, Christina A, Evaggelia B, Aikaterini S, Stavros Z, et al. Use it more and keep it alive: a Longitudinal Randomized Controlled Trial in people with Mild Cognitive Impairment. *Hell J Nucl Med.* 2017;20:218–32.
156. Emsaki G, NeshatDoost HT, Tavakoli M, Barekatin M. Memory specificity training can improve working and prospective memory in amnesic mild cognitive impairment. *Dement Neuropsychol.* 2017;11:255–61.
157. Ermini-Fünfschilling D, Meier D. Memory training: an important constituent of milieu therapy in senile dementia. *Z Gerontol Geriatr.* 1995;28:190–4
158. Fairchild JK, Scogin FR. Training to Enhance Adult Memory (TEAM): an investigation of the effectiveness of a memory training program with older adults. *Aging Ment Health.* 2010;14:364–73.

159. Fessel MM, Mann M, Miyawaki CE, Rosenberg DE. Multi-Component Interventions and Cognitive Health: A Scoping Review. *J Gerontol Nurs.* 2017;43:39–48.
160. Fiatarone Singh MA, Gates N, Saigal N, Wilson GC, Meiklejohn J, Brodaty H, et al. The Study of Mental and Resistance Training (SMART) study—resistance training and/or cognitive training in mild cognitive impairment: a randomized, double-blind, double-sham controlled trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15:873–80.
161. Flak M, Hernes SS, Skranes J, Lohaugen GC. Memory aid-Computer based working memory training in elderly with mild cognitive impairment (MCI). A randomized, controlled trial. *J Neurol Sci.* 2013;333:e322–3.
162. Flak MM, Hernes SS, Chang L, Ernst T, Douet V, Skranes J, et al. The Memory Aid study: protocol for a randomized controlled clinical trial evaluating the effect of computer-based working memory training in elderly patients with mild cognitive impairment (MCI). *Trials.* 2014;15:156.
163. Fondazione C.N.R./Regione Toscana “G. Monasterio”. Train the Brain - Cognitive and Physical Training for Slowing Dementia. 2012 [actualizado 2016; citado 20 febrero 2020]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01725178?term=NCT01725178&draw=2&rank=1> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01725178.
164. Frain JA, Chen L. Examining the effectiveness of a cognitive intervention to improve cognitive function in a population of older adults living with HIV: a pilot study. *Ther Adv Infect Dis.* 2018;5:19–28.
165. Gagnon LG, Belleville S. Training of attentional control in mild cognitive impairment with executive deficits: results from a double-blind randomised controlled study. *Neuropsychol Rehabil.* 2012;22:809–35.
166. Gaitan A, Garolera M, Cerulla N, Chico G, Rodriguez-Querol M, Canela-Soler J, et al. Efficacy of an adjunctive computer-based cognitive training program in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease: a single-blind, randomized clinical trial. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28:91–9.
167. Gates NJ, Sachdev PS, Fiatarone Singh MA, Valenzuela M. Cognitive and memory training in adults at risk of dementia: a systematic review. *BMC Geriatr.* 2011;11:55.

168. Gates NJ, Sachdev P. Is cognitive training an effective treatment for preclinical and early Alzheimer's disease?. *J Alzheimers Dis.* 2014;42 Suppl 4:S551-9.
169. Giguère A, Ministère de l'Économie de l'Innovation et de l'Exportation du Québec, SOVAR, Laval University. Intervention to Improve Shared Decision Making Among Seniors With Dementia, Their Caregivers and Healthcare Providers. 2016 [actualizado 2016; citado 21 febrero 2020]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02956694?term=02956694&draw=2&rank=1> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02956694.
170. Gil-Pages M, Solana J, Sánchez-Carrión R, Tormos JM, Ensenat-Cantallops A, García-Molina A, et al. A customized home-based computerized cognitive rehabilitation platform for patients with chronic-stage stroke: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2018;19:191.
171. Giuli C, Papa R, Lattanzio F, Postacchini D. The Effects of Cognitive Training for Elderly: Results from My Mind Project. *Rejuvenation Res.* 2016;19:485-94.
172. Glizer D, Macdonald PA. Cognitive Training in Parkinson's Disease: A Review of Studies from 2000 to 2014. *Parkinsons Dis.* 2016;2016:9291713.
173. Goudour A, Samson S, Bakchine S, Ehrle N. Semantic memory training in Alzheimer's disease. 2011;9:237-47.
174. Graessel E, Stemmer R, Eichenseer B, Pickel S, Donath C, Kornhuber J, et al. Non-pharmacological, multicomponent group therapy in patients with degenerative dementia: a 12-month randomized, controlled trial. *BMC Med.* 2011;9:129.
175. Grasel E, Wiltfang J, Kornhuber J. Non-drug therapies for dementia: an overview of the current situation with regard to proof of effectiveness. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2003;15:115-25.
176. Günther V, Fuchs D, Schett P, Meise U, Rhomberg HP. Cognitive training in psycho-organic syndromes. *Dtsch Med Wochenschr.* 1991;116:846-51.
177. Hagovska M, Dzvonič O, Olekszyova Z, Hagovská M, Dzvonič O, Olekszyová Z. Comparison of Two Cognitive Training Programs With Effects on Functional Activities and Quality of Life. *Res Gerontol Nurs.* 2017;10:172-80.

178. Hampstead BM, Sathian K, Phillips PA, Amaraneni A, Delaune WR, Stringer AY. Mnemonic strategy training improves memory for object location associations in both healthy elderly and patients with amnesic mild cognitive impairment: a randomized, single-blind study. *Neuropsychology*. 2012;26:385–99.
179. Hampstead BM, Sathian K, Bikson M, Stringer AY. Combined mnemonic strategy training and high-definition transcranial direct current stimulation for memory deficits in mild cognitive impairment. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv*. 2017;3:459–70.
180. Han JW, Lee H, Hong JW, Kim K, Kim T, Byun HJ, et al. Multimodal Cognitive Enhancement Therapy for Patients with Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia: A Multi-Center, Randomized, Controlled, Double-Blind, Crossover Trial. *J Alzheimers Dis*. 2017;55:787–96.
181. Han JW, Son KL, Byun HJ, Ko JW, Kim K, Hong JW, et al. Efficacy of the Ubiquitous Spaced Retrieval-based Memory Advancement and Rehabilitation Training (USMART) program among patients with mild cognitive impairment: a randomized controlled crossover trial. *Alzheimers Res Ther*. 2017;9:39.
182. Han K, Chapman SB, Krawczyk DC. Neuroplasticity of cognitive control networks following cognitive training for chronic traumatic brain injury. *NeuroImage Clin*. 2018;18:262–78.
183. Bayside Health. Impact of a Memory Group for Older Adults Reporting Memory Difficulties. 2013 [actualizado 2013; citado 21 febrero 2020]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01998711?term=01998711&draw=2&rank=1> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01998711.
184. Centre for Addiction and Mental Health, CAMH Foundation. Home-Based CR and tDCS to Enhance Cognition in Persons With Mild Cognitive Impairment and Late Life Depression. 2016 [actualizado 2020; citado 21 febrero 2020]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02959502?term=02959502&draw=2&rank=1> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02959502.
185. Herrera C, Chambon C, Michel BF, Paban V, Alescio-Lautier B. Positive effects of computer-based cognitive training in adults with mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*. 2012;50:1871–81.
186. Hildebrandt H, Lanz M, Hahn HK, Hoffmann E, Schwarze B, Schwendemann G, et al. Cognitive training in MS: effects and relation to brain atrophy. *Restor Neurol Neurosci*. 2007;25:33–43.

187. Horr T, Messinger-Rapport B, Pillai JA. Systematic review of strengths and limitations of randomized controlled trials for non-pharmacological interventions in mild cognitive impairment: focus on Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging*. 2015;19:141–53.
188. Chang Gung Memorial Hospital, National Science Council Taiwan. A Home-based Training Program for Elderly Patients With Dementia. 2016 [actualizado 2016; citado 21 febrero 2020]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02667951?term=02667951&draw=2&rank=1> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02667951.
189. University of Sao Paulo General Hospital. Memory Training in Patients With Amnesic Mild Cognitive Impairment. 2013 [actualizado 2015; citado 21 febrero 2020]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01978353?term=01978353&draw=2&rank=1> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01978353.
190. Far Eastern Memorial Hospital. Computerized Cognitive Training Program for Older Persons With Mild Dementia. 2016 [actualizado 2016; citado 21 febrero 2020]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02671630?term=02671630&draw=2&rank=1> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02671630.
191. Hwang HR, Choi SH, Yoon DH, Yoon B-N, Suh YJ, Lee D, et al. The effect of cognitive training in patients with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease: a preliminary study. *J Clin Neurol*. 2012;8:190–7.
192. Hyer L, Scott C, Atkinson MM, Mullen CM, Lee A, Johnson A, et al. Cognitive Training Program to Improve Working Memory in Older Adults with MCI. *Clin Gerontol*. 2016;39(5):410–27.
193. Bruyere Research Institute, University of Ottawa. Cognitive Training in Aging. 2014 [actualizado 2019; citado 21 febrero 2020]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02205710?term=02205710&draw=2&rank=1> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02205710.
194. University of Minnesota. Concurrent Aerobic Exercise and Virtual Reality Cognitive Training. 2016 [actualizado 2019; citado 21 febrero 2020]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02963415?term=02963415&draw=2&rank=1> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02963415.

195. The University of Manchester, National Institute for Health Research. Effective home support dementia care. 2016 [actualizado 2019; citado 26 febrero 2020] En: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN12591717>
Identificador: ISRCTN12591717.
196. Nottingham University Hospitals NHS Trust, NIHR Central Commissioning Facility (CCF). Promoting Activity, Independence and Stability in Early Dementia and Mild Cognitive Impairment 2. 2018 [actualizado 2020; citado 26 febrero 2020] En: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN15320670>
Identificador: ISRCTN15320670.
197. Statutory Health Insurance Funds Association, Bavarian State Ministry of Health and Care. Non-drug therapy for persons with cognitive decline in day-care institutions. 2014 [actualizado 2019; citado 26 febrero 2020] En: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16412551>
Identificador: ISRCTN16412551.
198. Universiti Putra Malaysia. Evaluation of a preventative multi-disciplinary training program for prospective memory among older adults. 2017 [actualizado 2018; citado 26 febrero 2020] En: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN57600070>
Identificador: ISRCTN57600070.
199. Jean L, Simard M, Wiederkehr S, Bergeron M-E, Turgeon Y, Hudon C, et al. Efficacy of a cognitive training programme for mild cognitive impairment: results of a randomised controlled study. *Neuropsychol Rehabil.* 2010;20:377–405.
200. Jeong JH, Na HR, Choi SH, Kim J, Na DL, Seo SW, et al. Group- and Home-Based Cognitive Intervention for Patients with Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. *Psychother Psychosom.* 2016;85:198–207.

201. Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Department of Rehabilitation. The construction of an effective program for those with mild cognitive impairment or mild dementia: the direct and spreading effect of a short-term intensive training. 2017 [actualizado 2020; citado 26 febrero 2020] En: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027395> Identificador: JPRN-UMIN000027395.
202. Jung M, Moon Y, Han SH. Computer-based cognitive training in mild cognitive impairment patients: preliminary result. *Alzheimer's & dementia*. 2017;13:261.
203. Kallio EL, Ohman H, Carlson S, Kautiainen H, Hietanen M, Pitkala KH. Feasibility and baseline findings of a Finnish cognitive training (FINCOG) intervention in a randomised controlled trial among community-dwelling persons with dementia. *Eur Geriatr Med*. 2017;8:245–9.
204. Kanaan SF, McDowd JM, Colgrove Y, Burns JM, Gajewski B, Pohl PS. Feasibility and efficacy of intensive cognitive training in early-stage Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2014;29:150-8.
205. University of Kansas, Alzheimer's Association. Effects of Delivery Mode of Cognition Intervention in Early Alzheimer's Disease. 2008 [actualizado 2012; citado 21 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00611312?term=00611312&draw=2&rank=1> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00611312.
206. Kasper S. Targeting cognitive and neuropsychiatric symptoms in early dementia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22:S443.
207. 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. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2005;60:380–4.
208. Kawashima R, Hiller DL, Sereda SL, Antonczak M, Serger K, Gannon D, et al. SAIDO Learning as a Cognitive Intervention for Dementia Care: aPreliminary Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:56–62.
209. Dong-A University Hospital. Effect of a 12-week cognitive training on cognitive function and brain metabolism in patients with amnesic mild cognitive impairment. 2015 [actualizado 2019; citado 26 febrero 2020] En: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001385> Identificador: KCT0001385.

210. Kesslak JP, Nackoul K, Sandman CA. Memory training for individuals with Alzheimer's disease improves name recall. *Behav Neurol.* 1997;10:137–42.
211. McGurk SR, Mueser KT, Pascaris A. Cognitive training and supported employment for persons with severe mental illness: one-year results from a randomized controlled trial. *Schizophr Bull.* 2005;31:898–909.
212. Kim KW, Ministry of health & Welfare Korea. Effects of Multimodal Cognitive Enhancement Therapy (MCET) for Ealy Dementia. 2015 [actualizado 2015; citado 21 febrero 2020]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02350738?term=02350738&draw=2&rank=1> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02350738.
213. Kim GH, Jeon S, Im K, Kwon H, Lee BH, Kim GY, et al. Structural brain changes after traditional and robot-assisted multi-domain cognitive training in community-dwelling healthy elderly. *PLoS One.* 2015;10:e0123251.
214. Kim KW, Han JW, Yoon JC, Ryu S-H, Lee N-J, Hong JW, et al. Effects of multimodal cognitive enhancement therapy (MCET) for people with mild cognitive impairment and early stage dementia: a randomized, controlled, double-blind, cross-over trial. *Alzheimer's Dement.* 2015;11(7 SUPPL. 1):465.
215. Kim S. Cognitive rehabilitation for elderly people with early-stage Alzheimer's disease. *J Phys Ther Sci.* 2015;27:543–6.
216. Kim H-J, Yang Y, Oh JG, Oh S, Choi H, Kim KH, et al. Effectiveness of a community-based multidomain cognitive intervention program in patients with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int.* 2016;16:191–9.
217. Kinsella GJ, Ong B, Pike KE, Mullaly E, Rand E. Measurement of strategy use following memory group intervention for people with mild cognitive impairment. *Brain Impair.* 2013;14:193.
218. Kinsella GJ, Ames D, Storey E, Ong B, Pike KE, Saling MM, et al. Strategies for improving memory: a randomized trial of memory groups for older people, including those with mild cognitive impairment. *J Alzheimer's Dis.* 2016;49:31–43.
219. Kivipelto M, Mangialasche F, Ngandu T, Solomon A, Tuomilehto J, Soininen H. From the finnish geriatric intervention study to prevent cognitive impairment and disability to the global dementia prevention initiative: applicability of multidomain interventions. *Alzheimer's & dementia.* 2017;13:1221.

220. Kixmiller JS. Evaluation of prospective memory training for individuals with mild Alzheimer's disease. *Brain Cogn*. 2002;49:237–41.
221. Koltai DC, Welsh-Bohmer KA, Schmechel DE. Influence of anosognosia on treatment outcome among dementia patients. *Neuropsychol Rehabil*. 2001;11(3-4):455–75.
222. Konsztowicz S, Anton J, Crane J, Moafmashhadi P, Koski L. A pilot study of training and compensation interventions for mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2013;3:192–201.
223. Küster OC, Fissler P, Laptinskaya D, Thurm F, Scharpf A, Woll A, et al. Cognitive change is more positively associated with an active lifestyle than with training interventions in older adults at risk of dementia: a controlled interventional clinical trial. *BMC Psychiatry*. 2016;16:315.
224. Kwok TCY, Bai X, Li JCY, Ho FKY, Lee TMC. Effectiveness of cognitive training in Chinese older people with subjective cognitive complaints: a randomized placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28:208–15.
225. Kwok T, Wong A, Chan G, Shiu YY, Lam K-C, Young D, et al. Effectiveness of cognitive training for Chinese elderly in Hong Kong. *Clin Interv Aging*. 2013;8:213–9.
226. Lam LCW, Lui VWC, Luk DNY, Chau R, So C, Poon V, et al. Effectiveness of an individualized functional training program on affective disturbances and functional skills in mild and moderate dementia—a randomized control trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25:133–41.
227. Lampit A, Hallock H, Moss R, Kwok S, Rosser M, Lukjanenko M. A dose-response relationship between computerized cognitive training and global cognition in older adults. *J Nutr Heal Aging*. 2013;17:803–4.
228. Lampit A, Hallock H, Valenzuela M. Dissecting the anatomy of computerised cognitive training: systematic review and meta-analysis of rCts in older adults. *J Nutr Heal Aging*. 2013;17:813–4.
229. Langbaum JBS, Rebok GW, Bandeen-Roche K, Carlson MC. Predicting memory training response patterns: results from ACTIVE. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2009;64:14–23.
230. Latorre Postigo JM, Hernández-Viadel JV, Trives JJR. Efficacy of a group memory training method for older adults based on visualization and association techniques: A randomized, controlled trial with a placebo group. *Appl Cogn Psychol*. 2010;24:956–68.

231. Law LLF, Barnett F, Yau MK, Gray MA. Effects of functional tasks exercise on older adults with cognitive impairment at risk of Alzheimer's disease: a randomised controlled trial. *Age Ageing*. 2014;43:813–20.
232. Lawrence B, Gasson N, Loftus A. Can we remediate mild cognitive impairment in Parkinson's disease? A randomized placebo-controlled trial of cognitive training and transcranial direct current stimulation. *J Park Dis*. 2016;6(Supplement 1):145–6.
233. Lawrence BJ, Gasson N, Bucks RS, Troeung L, Loftus AM. Cognitive Training and Noninvasive Brain Stimulation for Cognition in Parkinson's Disease: A Meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017;31:597–608.
234. Lawrence BJ, Gasson N, Johnson AR, Booth L, Loftus AM. Cognitive Training and Transcranial Direct Current Stimulation for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Parkinsons Dis*. 2018;2018:4318475.
235. Pakistan Institute of Living and Learning. Montessori Intervention for Individuals With Dementia: A Feasibility Study From Pakistan. 2018 [actualizado 2019; citado 24 febrero 2020]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03491774> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03491774.
236. Lee YY, Wu CY, Teng CH, Hsu WC, Chang KC, Chen P. Evolving methods to combine cognitive and physical training for individuals with mild cognitive impairment: study protocol for a randomized controlled study. *Trials*. 2016;17:526.
237. Leung IHK, Walton CC, Hallock H, Lewis SJG, Valenzuela M, Lampit A. Cognitive training in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2015;85:1843–51.
238. Leung IHK, Lampit A, Mowszowski L, Broadhouse KM, Naismith SL, Chung H-KK, et al. Modifying cognitive trajectories in insidious cognitive decline using computerised cognitive training: methods and current progress of a two-phase randomised controlled trial. *Alzheimer's Dementia*. 2017;13:526.
239. Li T, Yao Y, Cheng Y, Xu B, Cao X, Waxman D, et al. Cognitive training can reduce the rate of cognitive aging: a neuroimaging cohort study. *BMC Geriatr*. 2016;16:12.

240. Li B, Tang H, Chen S, He N, Yan F. Multi-model cognitive training for mild cognitive impairment patients: clinical and functional neuroimaging outcomes from a pilot study. *Alzheimer's Dementia*. 2017;13:P276-7.
241. Lin HC, Yang YP, Cheng WY, Wang JJ. Distinctive effects between cognitive stimulation and reminiscence therapy on cognitive function and quality of life for different types of behavioural problems in dementia. *Scand J Caring Sci*. 2018;32:594–602.
242. Lin Y, Li B, Tang H, Xu Q, Wu Y, Cheng Q, et al. Shanghai cognitive intervention of mild cognitive impairment for delaying progress with longitudinal evaluation-a prospective, randomized controlled study (SIMPLE): Rationale, design, and methodology. *BMC Neurol*. 2018;18:103.
243. Liu X, Huang X, Lin J, Li L, Zhang R, Ding R. Computer aided technology-based cognitive rehabilitation efficacy against patients' cerebral stroke. *NeuroQuantology*. 2018;16:86–92.
244. 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.
245. King's College London, Alzheimer Society, Imperial College London. Online Brain Training Intervention for Over 50s. 2015 [actualizado 2019; citado 24 febrero 2020]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02559700> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02559700.
246. Neuronix Ltd, Assaf-Harofeh Medical Center. TMS Stimulation and Cognitive Training in Alzheimer Patients. 2010 [actualizado 2013; citado 24 febrero 2020]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct01168245> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01168245.
247. Luttenberger K, Donath C, Uter W, Graessel E. Effects of multimodal nondrug therapy on dementia symptoms and need for care in nursing home residents with degenerative dementia: a randomized-controlled study with 6-month follow-up. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:830–40.
248. Luttenberger K, Hofner B, Graessel E. Are the effects of a non-drug multimodal activation therapy of dementia sustainable? Follow-up study 10 months after completion of a randomised controlled trial. *BMC Neurol*. 2012;12:151.

249. Maffei L, Picano E, Andreassi MG, Angelucci A, Baldacci F, Baroncelli L, et al. Randomized trial on the effects of a combined physical/cognitive training in aged MCI subjects: the Train the Brain study. *Sci Rep.* 2017;7:CN-01342093.
250. Majid MJ, Lincoln NB, Weyman N. Cognitive rehabilitation for memory deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(3):CD002293.
251. Man DWK, Chung JCC, Lee GYY. Evaluation of a virtual reality-based memory training programme for Hong Kong Chinese older adults with questionable dementia: a pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2012;27:513–20.
252. Mansbach WE, Mace RA, Clark KM, Firth IM, Mansbach William E, Mace Ryan A, et al. Meaningful Activity for Long-Term Care Residents With Dementia: a Comparison of Activities and Raters. *Gerontologist.* 2017;57:46–8.
253. McCormick SA, McDonald KR, Vatter S, Orgeta V, Poliakoff E, Smith S, et al. Psychosocial therapy for Parkinson’s-related dementia: study protocol for the INVEST randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2017;7:e016801.
254. McDougall GJJ, Becker H, Pituch K, Acee TW, Vaughan PW, Delville CL. Differential benefits of memory training for minority older adults in the SeniorWISE study. *Gerontologist.* 2010;50:632–45.
255. McDougall GJ, McDonough I. Memory training for adults with mild cognitive impairment. *Ochsner J.* 2018;18:e13.
256. Moon SK, Chung S, Han M-I. The effectiveness of self-efficacy based memory training program for the elderly with mild cognitive impairment. *Int psychogeriatrics.* 2013;25:S141–2.
257. Motter JN, Pimontel MA, Rindskopf D, Devanand DP, Doraiswamy PM, Sneed JR. Computerized cognitive training and functional recovery in major depressive disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016;189:184–91.
258. Mowszowski L, Hermens DF, Diamond K, Norrie L, Cockayne N, Ward PB, et al. Cognitive training enhances pre-attentive neurophysiological responses in older adults “at risk” of dementia. *J Alzheimers Dis.* 2014;41:1095–108.

259. Mt. Sinai Medical Center, Kodro Inc. The Effect of a 36-week Tablet-based Intervention on Multiple Domains in Older Adults With Mild Cognitive Impairment. 2014 [actualizado 2014; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct02087618> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02087618.
260. Ludwig-Maximilians - University of Munich. Effects of a Complex Cognitive Training in Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer's Disease. 2007 [actualizado 2009; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00544856> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT 00544856.
261. Muniz R, Serra CM, Reisberg B, Rojo JM, Del Ser T, Pena Casanova J, et al. Cognitive-motor intervention in Alzheimer's disease: long-term results from the Maria Wolff trial. *J Alzheimers Dis.* 2015;45:295–304.
262. Muscio C, Tiraboschi P, Guerra UP, Defanti CA, Frisoni G. Clinical trial design of Serious Gaming in mild cognitive impairment. *Front Aging Neurosci.* 2015;7:feb.
263. Naismith SL, Mowszowski L, Diamond K, Lewis SJG. Improving memory in Parkinson's disease: a healthy brain ageing cognitive training program. *Mov Disord.* 2013;28:1097–103.
264. Nakatsuka M, Nakamura K, Hamanosono R, Takahashi Y, Kasai M, Sato Y, et al. A Cluster Randomized Controlled Trial of Nonpharmacological Interventions for Old-Old Subjects with a Clinical Dementia Rating of 0.5: The Kurihara Project. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2015;5:221–32.
265. University Hospital Bordeaux, Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie, National Health Insurance Fund for Unemployed Workers, Direction Générale de la Santé, Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, Université Victor Segalen Bordeaux 2. Efficacy Assessment of Three Non Pharmacological Therapies in Alzheimer's Disease. 2008 [actualizado 2013; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/nct00646269> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00646269.
266. Peking University. Computerized Cognitive Training for MCI. 2017 [actualizado 2019; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03232047> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03232047.

267. University of Rostock. Effect of Cognitive Intervention in Alzheimer's Disease (AD) on Functional Cortical Networks in fMRI (ECIF). 2011 [actualizado 2011; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01329601> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01329601.
268. Inha University Hospital. Efficacy Study of Cognitive Intervention in Amnesic Mild Cognitive Impairment. 2011 [actualizado 2013; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/nct01358955> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01358955.
269. University Hospital Basel. Cognitive Training in Parkinson's Disease. 2011 [actualizado 2014; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/nct01393353> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01393353.
270. New York State Psychiatric Institute. Cognitive Training for Memory Deficits Associated With Electroconvulsive Therapy. 2013 [actualizado 2017; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/nct01876758> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01876758.
271. Baycrest, University of Manitoba. Evaluation of an Intervention for Living With Mild Cognitive Impairment. 2014 [actualizado 2014; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/nct02083237> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02083237.
272. National Cheng-Kung University Hospital, National Science Council (Taiwan). Complementary Interventions on Patients With Dementia: comparative and Longitudinal Research. 2014 [actualizado 2016; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/nct02126059> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02126059.
273. Virginia Commonwealth University. Computer-based Cognitive Training for Individuals With Parkinson's Disease. 2014 [actualizado 2016; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/nct02225314> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02225314.

274. Duke-NUS Graduate Medical School, Agency for Science, Technology and Research, National University (Singapore), Singapore Clinical Research Institute, Singapore General Hospital, Tan Tock Seng Hospital. Brain-Computer Interface System for Training Memory and Attention in Elderly. 2014 [actualizado 2017; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/nct02228187> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02228187.
275. University of Rostock. Cognitive Rehabilitation in Alzheimer`s Disease. 2014 [actualizado 2014; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02247180> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02247180.
276. University of Utah, National Institute on Aging. Cognitive Training and Practice Effects in MCI. 2014 [actualizado 2019; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02301546> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02301546.
277. Semmelweis University. Computer Games to Prevent Mild Cognitive Impairment and Dementia. 2014 [actualizado 2014; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02310620> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02310620.
278. Ki Woong Kim, Ministry of Health & Welfare (Korea). Effects of Multimodal Cognitive Enhancement Therapy (MCET) for Ealy Dementia. 2015 [actualizado 2015; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/nct02350738> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02350738.
279. Johns Hopkins University, University of California. Efficacy of Web-Based Social-Cognitive Interventions in Right Hemisphere Stroke and Frontotemporal Dementia. 2015 [actualizado 2019; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506036> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02506036.

280. Chang Gung Memorial Hospital. Evolving Methods to Combine Cognitive and Physical Training for Individuals With Mild Cognitive Impairment. 2015 [actualizado 2019; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02512627> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02512627.
281. Boston University. Effectiveness of Home-based Electronic Cognitive Therapy in Alzheimer's Disease. 2015 [actualizado 2019; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/nct02521558> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02521558.
282. Asan Medical Center. Efficacy of Cognitive Training in Subjective Memory Impairment. 2015 [actualizado 2018; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/nct02555774> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02555774.
283. University of Rochester, National Institute of Nursing Research. Vision-based Speed of Processing Cognitive Training and Mild Cognitive Impairment. 2015 [actualizado 2019; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/nct02559063> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02559063.
284. University of Waterloo. Rehabilitating Unilateral Neglect Using Spatial Working Memory Training. 2015 [actualizado 2019; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/nct02608190> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02608190.
285. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Computerized Cognitive Training for the Elderly. 2015 [actualizado 2018; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/nct02632604> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02632604.
286. Nova Southeastern University. Cognitive Training With and Without tDCS to Improve Cognition in HIV. 2016 [actualizado 2019; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/nct02647645> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02647645.

287. VU University Medical Center, Dutch Parkinson Patient Association. Cognitive Training in Parkinson Study. 2016 [actualizado 2019; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/nct02920632> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02920632.
288. Gibson Institute of Cognitive Research, True Life Medicine. Multidisciplinary Intervention for Mild Cognitive Impairment. 2016 [actualizado 2019; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02943187> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02943187.
289. University of Florida, Mayo Clinic, Tallahassee Memorial HealthCare, Florida Department of Health. Physical Exercise And Cognitive Engagement Outcomes for Mild Neurocognitive Disorder (PEACEOFMND). 2017 [actualizado 2019; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03095170> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03095170.
290. First Affiliated Hospital of Zhejiang University. CTA-MCI: Cognitive Control Training in Patients With Amnesic Mild Cognitive Impairment(CTA-MCI). 2017 [actualizado 2019; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03133052> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03133052.
291. University of the Sciences in Philadelphia, GenesisCAREs. Does Computerized Cognitive Training Improve Executive Functioning in the Older Adult?. 2017 [actualizado 2017; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/nct03170492> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03170492.
292. São Paulo State University. Cognitive Training in Patients With MCI Using fMRI. 2017 [actualizado 2019; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03263247> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03263247.

293. Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Geriatrie de Montreal, Rotman Research Institute at Baycrest, Canadian Institutes of Health Research. Impact of a Cognitive Intervention Enriched With Leisure Activities in Persons With Subjective Cognitive Decline. 2017 [actualizado 2020; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/nct03271190> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03271190.
294. Washington University School of Medicine, Queen's University, Takeda. Remediation of Age-related Cognitive Decline: vortioxetine and Cognitive Training (BBS). 2017 [actualizado 2020; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/nct03272711> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03272711.
295. University of Minnesota, University of Rochester, Mayo Clinic, University of St Thomas. The ACT Trial: Effects of Combined Aerobic Exercise and Cognitive Training in MCI. 2017 [actualizado 2019; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03313895> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03313895.
296. Samsung Medical Center. Evaluation of the Effects of the New Program for Cognitive Enhancement and Improvement in the Elderly. 2018 [actualizado 2018; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/nct03401775> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03401775.
297. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Trinity College Dublin, Global Brain Health Institute. Cognitive Training to Promote Brain Health: Implementation and Engagement. 2018 [actualizado 2018; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03408509> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03408509.
298. Nova Southeastern University. Computer Training and Transcranial Direct Current Stimulation for Cognition in HIV. 2018 [actualizado 2020; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/nct03440840> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03440840.

299. University of Bern. The Effect of tES on a Cognitive Training. 2018 [actualizado 2020; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/nct03475446> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03475446.
300. Alzheimer's Light LLC. Alzheimer's Disease Treatment With Combination of 40Hz Light and Cognitive Therapy. 2018 [actualizado 2019; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03657745> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03657745.
301. Umeå University, Karlstad University. Cognitive Training in Parkinson's Disease, the iPARK Study. 2018 [actualizado 2019; citado 24 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03680170> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03680170.
302. Neely AS, Vikstrom S, Josephsson S. Collaborative memory intervention in dementia: Caregiver participation matters. *Neuropsychol Rehabil.* 2009;19:696–715.
303. 3Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levalahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385:2255–63.
304. Nguyen JP, Boutoleau-Bretonniere C, Lefaucheur JP, Suarez A, Gaillard H, Chapelet G, et al. Efficacy of transcranial direct current stimulation combined with cognitive training in the treatment of apathy in patients with Alzheimer's disease: study protocol for a randomized trial. *Rev Recent Clin Trials.* 2018;13:319-27.
305. Bianchetti A, Zanetti O, Trabucchi M. Non pharmacological treatment in Alzheimer's disease. 1997;12:215-7.
306. Centre Hospitalier Universitaire de Nice. Physical Training and Cognitive Activity on the Mild Cognitive Impairment (MCI) Patient (EPAC-M). 2012 [actualizado 2015; citado 25 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/nct01553929> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01553929.

307. VU University Amsterdam, Faculty of Psychology and Education, department of Clinical Neuropsychology Amsterdam. Effects of a program combining walking and cognitive training on memory and behavior of older persons with dementia. 2011 [actualizado 2020; citado 26 febrero 2020] En: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3121>
Identificador: NTR3121.
308. VU University VUmc. Caregiver support with activities at home for people with dementia. 2017 [actualizado 2020; citado 26 febrero 2020] En: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6643>
Identificador: NTR6643.
309. Amsterdam UMC, Location VU Medical Centre, VUmc. FindMyApps; Effectiveness and User satisfaction of a person-centred intervention to help people with mild dementia find and use suitable apps that support their self-management and social participation. 2018 [actualizado 2020; citado 26 febrero 2020] En: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR7409>
Identificador: NTR7409.
310. Okamura H, Otani M, Shimoyama N, Fujii T. Combined Exercise and Cognitive Training System for Dementia Patients: A Randomized Controlled Trial. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018;45(5-6):318-25.
311. Olazaran J, Muniz R, Reisberg B, Pena-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;63:2348-53.
312. Olazaran J, Muñoz R. Cognitive intervention in the initial stages of Alzheimer's disease. *Res Pract Alzheimers Dis*. 2006;11:376-80.
313. Optale G, Urgesi C, Busato V, Marin S, Piron L, Priftis K, et al. Controlling memory impairment in elderly adults using virtual reality memory training: a randomized controlled pilot study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2010;24:348-57.
314. Orrell M, Yates LA, Burns A, Russell I, Woods RT, Hoare Z, et al. Individual Cognitive Stimulation Therapy for dementia (iCST): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2012;13:172.
315. Paiva S, Magalhaes R, Alves J, Sampaio A. Efficacy of cognitive intervention in stroke: A long road ahead. *Restor Neurol Neurosci*. 2015;34:139-52.

316. Panerai S, Tasca D, Musso S, Catania V, Ruggeri F, Raggi A, et al. Group intensive cognitive activation in patients with major or mild neurocognitive disorder. *Front Behav Neurosci*. 2016;10(FEB).
317. Pantoni L, del Ser T, Sogliani AG, Amigoni S, Spadari G, Binelli D, et al. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a randomized placebo-controlled trial. *Stroke*. 2005;36:619–24.
318. Federal University of Paraíba. Neurostimulation and Cognitive Intervention in Alzheimer's Disease (NeuroAD). 2016 [actualizado 2016; citado 25 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02772185> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02772185.
319. París AP, Saleta HG, de la Cruz Crespo Maraver M, Silvestre E, Freixa MG, Torrellas CP, et al. Blind randomized controlled study of the efficacy of cognitive training in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26:1251–8.
320. Park MH, Kwon DY, Seo WK, Lim KS, Song MS. The effects of cognitive training on community-dwelling elderly Koreans. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2009;16:904–9.
321. Gates NJ, Valenzuela M, Sachdev PS, Singh NA, Baune BT, Brodaty H, et al. Study of Mental Activity and Regular Training (SMART) in at risk individuals: a randomised double blind, sham controlled, longitudinal trial. *BMC Geriatr*. 2011;11:19.
322. Park JH, Park JH. Does cognition-specific computer training have better clinical outcomes than non-specific computer training? A single-blind, randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2018;32:213–22.
323. Pena J, Ibarretxe-Bilbao N, Garcia-Gorostiaga I, Gomez-Beldarrain MA, Diez-Cirarda M, Ojeda N, et al. Improving functional disability and cognition in Parkinson disease: randomized controlled trial. *Neurology*. 2014;83:2167–74.
324. Penolazzi B, Bergamaschi S, Pastore M, Villani D, Sartori G, Mondini S. Transcranial direct current stimulation and cognitive training in the rehabilitation of Alzheimer disease: A case study. *Neuropsychol Rehabil*. 2015;25:799–817.
325. Petrelli A, Kaesberg S, Barbe MT, Timmermann L, Fink GR, Kessler J, et al. Effects of cognitive training in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:1196–202.

326. Petrelli A, Kaesberg S, Barbe MT, Timmermann L, Rosen JB, Fink GR, et al. Cognitive training in Parkinson's disease reduces cognitive decline in the long term. *Eur J Neurol.* 2015;22:640–7.
327. Pompeu J, Mendes F, Silva K, Mondenesi A, Oliveira T, Peterson A, et al. Balance improvement in patients with parkinson's disease after motor and cognitive training. *Physiother (United Kingdom).* 2011;97:eS1012–3.
328. 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;20:285–6.
329. Poptsi E, Kounti F, Samakouri M, Vorvolakos T, Tsolaki M. Longitudinal cognitive training program in people with mild Alzheimer's disease: a Randomized Controlled Trial. *Hell J Nucl Med.* 2017;20(Supplement 1):233–43.
330. Poulin V, Korner-Bitensky N, Bherer L, Lussier M, Dawson DR. Comparison of two cognitive interventions for adults experiencing executive dysfunction post-stroke: a pilot study. *Disabil Rehabil.* 2017;39:1–13.
331. Prokopenko S V, Mozheyko EY, Petrova MM, Koryagina TD, Kaskaeva DS, Chernykh TV, et al. Correction of post-stroke cognitive impairments using computer programs. *J Neurol Sci.* 2013;325(1–2):148–53.
332. Prokopenko SV, Bezdenezhnykh AF, Mozheyko EY, Zubrickaya EM. A comparative clinical study of the efficacy of computer cognitive training in patients with post-stroke cognitive impairments. *Zhurnal Nevrologii Psihatrii Imeni SS Korsakova.* 2017;117:32–6.
333. Quayhagen MP, Quayhagen M, Corbeil RR, Hendrix RC, Jackson JE, Snyder L, et al. Coping with dementia: evaluation of four nonpharmacologic interventions. *Int psychogeriatrics.* 2000;12:249–65.
334. Quintana Hernández DJ, Miró Barrachina MT, Ibáñez Fernández I, del Pino AS, García Rodríguez Jr., Hernández JR. Efectos de un programa de intervención neuropsicológica basado en mindfulness sobre la enfermedad de Alzheimer: Ensayo clínico aleatorizado a doble ciego. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2014;49:165–72.

335. Rabey JM, Dobronevsky E, Aichenbaum S, Gonen O, Marton RG, Khaigrekht M. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training is a safe and effective modality for the treatment of Alzheimer's disease: a randomized, double-blind study. *J Neural Transm.* 2013;120:813–9.
336. Rabey JM, Dubronevsky E. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with cognitive training (rTMS-COG) is effective for the treatment of Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis.* 2017;17:372.
337. Rapp S, Brenes G, Marsh AP. Memory enhancement training for older adults with mild cognitive impairment: a preliminary study. *Aging Ment Health.* 2002;6:5–11.
338. Realdon O, Rossetto F, Nalin M, Baroni I, Romano M, Catania F, et al. Experienced usability and adherence to treatment in a technology-enhanced continuum of care program with respect to usual care in MCI and outpatients with Alzheimer: the ability program. *J Alzheimer's Dis.* 2016;52:S83–4.
339. Requena C, Lopez Ibor MI, Maestu F, Campo P, Lopez Ibor JJ, Ortiz T. Effects of cholinergic drugs and cognitive training on dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004;18:50–4.
340. Richter KM, Modden C, Eling P, Hildebrandt H. Working memory training and semantic structuring improves remembering future events, not past events. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015;29:33–40.
341. Rizkalla MN, Tippett WJ. Examining a visuospatial/visuomotor training program as an intervention to induce cognitive change during acute post-stroke recovery. *Stroke.* 2011;42:e618.
342. Rojas GJ, Villar V, Iturry M, Harris P, Serrano CM, Herrera JA, et al. Efficacy of a cognitive intervention program in patients with mild cognitive impairment. *Int psychogeriatrics.* 2013;25:825–31.
343. Roncero C, Kniefel H, Service E, Thiel A, Probst S, Chertkow H. Inferior parietal transcranial direct current stimulation with training improves cognition in amnestic Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv.* 2017;3:247–53.
344. Rosen AC, Sugiura L, Kramer JH, Whitfield-Gabrieli S, Gabrieli JD. Cognitive training changes hippocampal function in mild cognitive impairment: A pilot study. *Adv Alzheimer's Dis.* 2011;2:617–25.

345. Rozental-Iluz C, Zeilig G, Weingarden H, Rand D. Improving executive function deficits by playing interactive video-games: secondary analysis of a randomized controlled trial for individuals with chronic stroke. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2016;52:508–15.
346. Ruis C, Kessels RPC. Effects of errorless and errorful face-name associative learning in moderate to severe dementia. *Aging Clin Exp Res.* 2005;17:514–7.
347. Santos GD, Nunes P V, Stella F, Brum PS, Yassuda MS, Ueno LM, et al. Multidisciplinary rehabilitation program: effects of a multimodal intervention for patients with Alzheimer’s disease and cognitive impairment without dementia. *Rev Psiquiatr Clin.* 2015;42:153–6.
348. Savulich G, Piercy T, Fox C, Suckling J, Rowe JB, O’Brien JT, et al. Cognitive Training Using a Novel Memory Game on an iPad in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment (aMCI). *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017;20:624–33.
349. Duke-NUS Graduate Medical School, Agency for Science, Technology and Research, National University Singapore, Singapore Clinical Research Institute, Singapore General Hospital, Tan Tock Seng Hospital. Brain-Computer Interface System for Training Memory and Attention in Elderly. 2014 [actualizado 2017; citado 25 febrero 2020]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228187> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02228187.
350. Serino S, Pedroli E, Tuena C, De Leo G, Stramba-Badiale M, Goulene K, et al. A novel virtual reality-based training protocol for the enhancement of the “mental frame syncing” in individuals with Alzheimer’s disease: a development-of-concept trial. *Front Aging Neurosci.* 2017;9(JUL).
351. Sheikh JI, Hill RD, Yesavage JA. Long-term efficacy of cognitive training for age-associated memory impairment: a six-month follow-up study. *Dev Neuropsychol.* 1986;2:413–21.
352. Sherman DS, Mauser J, Nuno M, Sherzai D. The Efficacy of Cognitive Intervention in Mild Cognitive Impairment (MCI): a Meta-Analysis of Outcomes on Neuropsychological Measures. *Neuropsychol Rev.* 2017;27:440–84.
353. Shi C, Flanagan SR, Samadani U. Vagus nerve stimulation to augment recovery from severe traumatic brain injury impeding consciousness: a prospective pilot clinical trial. *Neurol Res.* 2013;35:263–76.

354. Shimada H, Makizako H, Doi T, Park H, Tsutsumimoto K, Verghese J, et al. Effects of Combined Physical and Cognitive Exercises on Cognition and Mobility in Patients With Mild Cognitive Impairment: a Randomized Clinical Trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;19:584–91.
355. Shimada H, Makizako H, Doi T, Park H, Tsutsumimoto K, Verghese J, et al. Effects of Combined Physical and Cognitive Exercises on Cognition and Mobility in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Randomized Clinical Trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2018;19:584–91.
356. Icahn School of Medicine at Mount Sinai. Computerized Cognitive Intervention in the Oldest-Old. 2018 [actualizado 2018; citado 25 febrero 2020]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03397498> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03397498.
357. Smith DP, Dunn KI, Harvey PW, Battersby MW, Pols RG. Assessing Randomised Clinical Trials of Cognitive and Exposure Therapies for Gambling Disorders: A Systematic Review. *Behav Chang.* 2013;30:139–58.
358. Smith D, Fairweather-Schmidt AK, Pols R, Harvey P, Battersby M. Exploring Patterns of Change Processes over Distinct In-Treatment Phases of Cognitive and Exposure Therapies for Electronic Gaming Machine Problem Gamblers. *Behav Chang.* 2018;35:228–43.
359. Solomon A, Levalahti E, Soininen H, Tuomilehto J, Lindstrom J, Lehtisalo J, et al. A multidomain, two-year, randomized controlled trial to prevent cognitive impairment: the finger study. *Alzheimer's Dementia.* 2014;10:137–8.
360. 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;11:377–97.
361. Styliadis C, Kartsidis P, Paraskevopoulos E, Ioannides AA, Bamidis PD. Neuroplastic effects of combined computerized physical and cognitive training in elderly individuals at risk for dementia: an eLORETA controlled study on resting states. *Neural Plast.* 2015;2015:172192.
362. Suo C, Fiatarone Singh MA, Sachdev PS, Gates NJ, Valenzuela M. Resting state network adaptation in older adults with MCI in the SMART trial: unique effects of combined cognitive training and physical exercise. *Brain Connect.* 2012;2:A90–1.

363. Suzuki H, Kuraoka M, Yasunaga M, Nonaka K, Sakurai R, Takeuchi R, et al. Cognitive intervention through a training program for picture book reading in community-dwelling older adults: a randomized controlled trial. *BMC Geriatr.* 2014;14:122.
364. Szepefalusi N, Nemeth VL, Vekony T, Imre N, Balogh R, Holczer A, et al. Ten-day cognitive training program combined with transcranial direct current stimulation (tDCS) in stroke rehabilitation-a sham controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017;27(Suppl 4):S1038-9.
365. Tang Y, Zhu Z, Liu Q, Li F, Yang J, Li F, et al. The efficacy of Cognitive training in patients with VAScular Cognitive Impairment, No dEmentia (the Cog-VACCINE study): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2016;17:392.
366. Tarraga L, Badenas S, Modinos G, Espinosa A, Diego S, Balcells J, et al. Randomized Pilot Study To Evaluate the Efficacy of an Interactive Multimedia Internet-Based Tool for the Cognitive Stimulation of Patients with Alzheimer's Disease. 57th annual meeting of the american academy of neurology; 2005 abril; miami beach.
367. Ten Brinke LF, Best JR, Crockett RA, Liu-Ambrose T. The effects of an 8-week computerized cognitive training program in older adults: a study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Geriatr.* 2018;18:31.
368. Aristotle University of Thessaloniki, Greek Alzheimer's Association and Related Disorders. Cognitive/Physical Computer-Game Blended Training of Elderly: Neuroscientific LLM Studies (LMM-AUTH). 2014 [actualizado 2014; citado 25 febrero 2020]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02313935> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02313935.
369. Aristotle University of Thessaloniki, National and Kapodistrian University of Athens, University of Ulm, Greek Alzheimer's Association and Related Disorders. Combined Cognitive and Physical Exercises Through Computer Games in Elderly: The LLM Project (LLM). 2014 [actualizado 2014; citado 25 febrero 2020]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02267499> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02267499.
370. Thiel C, Vogt L, Tesky VA, Meroth L, Jakob M, Sahlender S, et al. Cognitive intervention response is related to habitual physical activity in older adults. *Aging Clin Exp Res.* 2012;24:47-55.

371. Tousi B, Pascual-Leone A, Sadowsky C, Sabbagh M, Agronin M, Alva G, et al. Effects of a combined transcranial magnetic stimulation (TMS) and cognitive training in alzheimer patients: safety results of medical device pivotal multi-center study. *Neurodegener Dis.* 2017;17:526.
372. Tsai AY, Yang MJ, Lan CF, Chen CS. Evaluation of effect of cognitive intervention programs for the community-dwelling elderly with subjective memory complaints. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008;23:1172–4.
373. York University. Effects of Visual Arts Training on Dementia. 2015 [actualizado 2016; citado 25 febrero 2020]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432222> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02432222.
374. York University, North York General Hospital. Working Memory Training in Huntington’s Disease. 2016 [actualizado 2016; citado 25 febrero 2020]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926820> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02926820.
375. York University. Effects of Visual Art Training on Dementia. 2017 [actualizado 2018; citado 25 febrero 2020]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03175822> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03175822.
376. Cardiff University, Jacque and Gloria Gossweiler Foundation, Health and Care Research Wales. Exploring Computerised Cognitive Training for People With Huntington’s Disease. 2016 [actualizado 2019; citado 25 febrero 2020]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990676> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02990676.
377. Emory University, National Institute on Aging. Two-Phased Study of SPIRIT in Mild Dementia. 2017 [actualizado 2019; citado 25 febrero 2020]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311711> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03311711.
378. Baylor University, National Institute on Aging. Comparing Smartphone Technology and a Memory Strategy on Improving Prospective Memory in Alzheimer’s Disease. 2017 [actualizado 2020; citado 25 febrero 2020]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03384043> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT 03384043.

379. University of Wisconsin. Brain Changes With Game Training in Aging (BrainGame). 2015 [actualizado 2019; citado 25 febrero 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02490137> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT 02490137.
380. Unverzagt FW, Kasten L, Johnson KE, Rebok GW, Marsiske M, Koepke KM, et al. Effect of memory impairment on training outcomes in ACTIVE. *J Int Neuropsychol Soc.* 2007;13:953–60.
381. Unverzagt FW, Smith DM, Rebok GW, Marsiske M, Morris JN, Jones R, et al. The Indiana Alzheimer Disease Center's Symposium on Mild Cognitive Impairment. Cognitive training in older adults: lessons from the ACTIVE Study. *Curr Alzheimer Res.* 2009;6:375–83.
382. Uthman OA, Abdulmalik JO. Adjunctive therapies for AIDS dementia complex. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3):CD006496.
383. Valdes EG, O'Connor ML, Edwards JD. The effects of cognitive speed of processing training among older adults with psychometrically- defined mild cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res.* 2012;9:999–1009.
384. Valdes EG, Anzel R, Lister JJ, Gamaldo A, Edwards JD. Can Cognitive Speed of Processing Training Improve Everyday Functioning Among Older Adults With Psychometrically Defined Mild Cognitive Impairment?. *J Aging Health.* 2017;31:595–610.
385. van de Ven RM, Schmand B, Groet E, Veltman DJ, Murre JMJ. The effect of computer-based cognitive flexibility training on recovery of executive function after stroke: rationale, design and methods of the TAPASS study. *BMC Neurol.* 2015;15:144.
386. van de Ven RM, Murre JMJ, Veltman DJ, Schmand BA, R.M. VDV, J.M.J. M, et al. Computer-Based Cognitive Training for Executive Functions after Stroke: A Systematic Review. *Front Hum Neurosci.* 2016;10:150.
387. van de Weijer SCF, Duits AA, Bloem BR, Kessels RP, Jansen JFA, Kohler S, et al. The Parkin'Play study: protocol of a phase II randomized controlled trial to assess the effects of a health game on cognition in Parkinson's disease. *BMC Neurol.* 2016;16:209.
388. van Hooren SAH, Valentijn SAM, Bosma H, Ponds RWHM, van Boxtel MPJ, Levine B, et al. Effect of a structured course involving goal management training in older adults: A randomised controlled trial. *Patient Educ Couns.* 2007;65:205–13.

389. Venturelli M, Sollima A, Cè E, Limonta E, Bisconti A V., Brasioli A, et al. Effectiveness of Exercise- and Cognitive-Based Treatments on Salivary Cortisol Levels and Sundowning Syndrome Symptoms in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis.* 2016;53:1631–40.
390. Vidovich MR, Lautenschlager NT, Flicker L, Clare L, Almeida OP. The PACE study: a randomised clinical trial of cognitive activity (CA) for older adults with mild cognitive impairment (MCI). *Trials.* 2009;10:114.
391. Vidovich MR, Shaw J, Flicker L, Almeida OP. Cognitive activity for the treatment of older adults with mild Alzheimer's disease (AD)--PACE AD: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2011;12:47.
392. Vidovich MR, Lautenschlager NT, Flicker L, Clare L, McCaul K, Almeida OP. The PACE study: a randomized clinical trial of cognitive activity strategy training for older people with mild cognitive impairment. *Am J Geriatr psychiatry.* 2015;23:360–72.
393. Viola LF, Nunes P V, Yassuda MS, Aprahamian I, Santos FS, Santos GD, et al. Effects of a multidisciplinary cognitive rehabilitation program for patients with mild Alzheimer's disease. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66:1395–400.
394. Vreese L De, Verlato C, Emiliani S. Effect size of a three-month drug treatment in AD when combined with individual cognitive retraining: preliminary results of a pilot study. *Neurobiol Aging.* 1998;248:41–2.
395. Wadley VG, Benz RL, Ball KK, Roenker DL, Edwards JD, Vance DE. Development and evaluation of home-based speed-of-processing training for older adults. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87:757–63.
396. Walton CC, Mowszowski L, Gilat M, Hall JM, O'Callaghan C, Muller AJ, et al. Cognitive training for freezing of gait in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *NPJ Park Dis.* 2018;4:15.
397. Wang J-J. Group reminiscence therapy for cognitive and affective function of demented elderly in Taiwan. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007;22:1235–40.
398. Wentink M, De Kloet A, Berger M, Van Haastrecht K, Verhoeven I, Jakobs M, et al. The effect of computerized brain training on cognitive impairments and quality-of-life after stroke: a RCT. *Brain Inj.* 2014;28:588–9.
399. Wentink M, Berger M, De Kloet A, Meesters J, Band G, Wolterbeek R, et al. Cognitive gaming after stroke: a randomized controlled trial. *Brain Inj.* 2016;30:481–817.

400. Wentink MM, Berger MAM, de Kloet AJ, Meesters J, Band GPH, Wolterbeek R, et al. The effects of an 8-week computer-based brain training programme on cognitive functioning, QoL and self-efficacy after stroke. *Neuropsychol Rehabil.* 2016;26:847–65.
401. Westerberg H, Jacobaeus H, Hirvikoski T, Clevberger P, Ostensson M-L, Bartfai A, et al. Computerized working memory training after stroke--a pilot study. *Brain Inj.* 2007;21:21–9.
402. Willis SL, Tennstedt SL, Marsiske M, Ball K, Elias J, Koepke KM, et al. Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA.* 2006;296:2805–14.
403. Woods AJ. Combating cognitive aging and dementia with tDCS: the phase III act trial. *Brain Stimul.* 2017;10:411.
404. Woods AJ, Cohen R, Marsiske M, Alexander GE, Czaja SJ, Wu S, et al. Augmenting cognitive training in older adults (The ACT Study): Design and Methods of a Phase III tDCS and cognitive training trial. *Contemp Clin Trial.* 2018;65:19–32.
405. Xu X-D, Ren H-Y, Prakash R, Vijayadas, Kumar R. Outcomes of neuropsychological interventions of stroke. *Ann Indian Acad Neurol.* 2013;16:319–28.
406. Yang S, Ye H, Huang J, Tao J, Jiang C, Lin Z, et al. The synergistic effect of acupuncture and computer-based cognitive training on post-stroke cognitive dysfunction: a study protocol for a randomized controlled trial of 2 x 2 factorial design. *BMC Complement Altern Med.* 2014;14:290.
407. Yang Y. The effect of a computer-based cognitive training program on cognition. *Alzheimer's Dement.* 2016;12(7):P615–6.
408. Yang H-L, Chan P-T, Chang P-C, Chiu H-L, Sheen Hsiao S-T, Chu H, et al. Memory-focused interventions for people with cognitive disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Int J Nurs Stud.* 2018;78:44–51.
409. Yeh TT, Chang KC, Wu CY, Lee YY, Chen PY, Hung JW. Effects and mechanism of the HECT study (hybrid exercise-cognitive trainings) in mild ischemic stroke with cognitive decline: fMRI for brain plasticity, biomarker and behavioral analysis. *Contemp Clin Trials Commun.* 2018;9:164–71.

410. Yhnell E, Furby H, Breen RS, Brookes-Howell LC, Drew CJG, Playle R, et al. Exploring computerised cognitive training as a therapeutic intervention for people with Huntington's disease (CogTrainHD): protocol for a randomised feasibility study. *Pilot feasibility Stud.* 2018;4:45.
411. Zaccarelli C, Benati G, Boschi F, Barban F, Annicchiarico R, Lympelopoulou O. Computer-based cognitive training for dementia. Results from a randomized controlled trial on MCI, mild AD and healthy ageing. *J Alzheimer's Dis.* 2016;52:S56.
412. Zehnder F, Martin M, Altgassen M, Clare L. Memory training effects in old age as markers of plasticity: a meta-analysis. *Restor Neurol Neurosci.* 2009;27:507–20.
413. Zelinski EM, Spina LM, Yaffe K, Ruff R, Kennison RF, Mahncke HW, et al. Improvement in memory with plasticity-based adaptive cognitive training: results of the 3-month follow-up. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:258–65.
414. Zhuang JP, Fang R, Feng X, Xu XH, Liu LH, Bai QK, et al. The impact of human-computer interaction-based comprehensive training on the cognitive functions of cognitive impairment elderly individuals in a nursing home. *J Alzheimers Dis.* 2013;36:245–51.
415. Zucchella C, Capone A, Codella V, Vecchione C, Buccino G, Sandrini G, et al. Assessing and restoring cognitive functions early after stroke. *Funct Neurol.* 2014;29:255–62.

Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda utilizadas

A. Medline

Interface: OVID

Database: Ovid MEDLINE(R) without Revisions <1996 to September Week 3 2018>, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print <September 26, 2018>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <September 26, 2018>

Fecha de búsqueda: 27 septiembre de 2018:

- 1 neurocognitive disorders/ or cognition disorders/ or huntington disease/ or cognitive dysfunction/ or delirium/ or exp dementia/
- 2 Memory Disorders/
- 3 (dement* or amentia* or alzheimer* or amnesia* or amnesti* or deliri*).ti,ab.
- 4 (chronic adj2 cerebrovascular).ti,ab.
- 5 ("organic brain disease" or "organic brain syndrome").ti,ab.
- 6 (lewy* adj2 bod*).ti,ab.
- 7 Creutzfeldt jakob.ti,ab.
- 8 (huntington* adj2 (disease or chorea)).ti,ab.
- 9 ((memory or cogniti*) adj2 (deteriorat* or insufficient* or disease* or disorder* or impairment* or degenerat* or syndrom* or deficit or dysfunction)).ti,ab.
- 10 10 (mental adj2 (deteriorat* or insufficient* or impairment* or degenerat* or syndrom*)).ti,ab.
- 11 or/1-10
- 12 (posttrauma* or (post adj2 trauma*) or (after adj2 trauma*)).ti,ab.
- 13 (schizophren* or cancer or neoplas* or sclerosis).ti,ab.
- 14 12 or 13
- 15 11 not 14
- 16 *cognitive therapy/

- 17 (brain adj2 (train* or therap* or exercis* or computer* or stimulat*)).ti,ab.
- 18 ((cognit* or memory) adj2 (train* or retrain* or therap* or exercis* or computer* or intervention* or stimulat*)).ti,ab.
- 19 or/16-18
- 20 "Sleep Initiation and Maintenance Disorders"/ or (insomni or sleeplessness).ti,ab.
- 21 (pilates or yoga or mindfulness or aerobic*).ti,ab.
- 22 ((exercis* or train*) adj2 (body or physic*)).ti,ab.
- 23 20 or 21 or 22
- 24 19 not 23
- 25 15 and 24
- 26 randomized controlled trial.pt.
- 27 controlled clinical trial.pt.
- 28 (randomized or placebo or randomly or trial).ab.
- 29 or/26-28
- 30 25 and 29
- 31 (animal* not (animal* and human*)).af.
- 32 30 not 31
- 33 treatment outcome/
- 34 (effectiv* or efficacy or outcome*).af.
- 35 33 or 34
- 36 32 and 35

B. EMBASE

Interface: EMBASE.COM

Fecha de Búsqueda: 28 septiembre 2018:

- #1. 'memory disorder'/exp OR 'memory disorder' OR 'disorders of higher cerebral function'/exp OR 'disorders of higher cerebral function'
- #2. dement*:ti,ab OR amentia*:ti,ab OR alzheimer*:ti,ab OR amnesia*:ti,ab OR amnesti*:ti,ab OR deliri*:ti,ab
- #3. (chronic NEAR/2 cerebrovascular):ti,ab
- #4. 'organic brain syndrome':ti,ab OR 'organic brain disease':ti,ab

- #5. (lewy* NEAR/2 bod*):ti,ab
- #6. 'creutzfeldt jakob':ti,ab
- #7. (huntington* NEAR/2 (disease OR chorea)):ti,ab
- #8. ((memory OR cogniti*) NEAR/2 (deteriorat* OR insufficient* OR disease* OR disorder* OR impairment* OR degenerat* OR syndrom* OR deficit OR dysfunction)):ti,ab
- #9. (mental NEAR/2 (deteriorat* OR insufficient* OR impairment* OR degenerat* OR syndrom*)):ti,ab
- #10. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
- #12. schizopren*:ti,ab OR cancer:ti,ab OR neoplas*:ti,ab OR sclerosis*:ti,ab
- #11. posttrauma*:ti,ab OR ((post NEAR/2 trauma*):ti,ab) OR ((after NEAR/2 trauma*):ti,ab)
- #13. #11 OR #12
- #14. #10 NOT #13
- #15. 'cognitive therapy'/exp/mj
- #16. 'cognitive therapy'/exp
- #17. (brain NEAR/2 (train* OR therap* OR exercis* OR computer* OR stimulat*)):ti,ab
- #18. ((cognit* OR memory) NEAR/2 (train* OR retrain* OR therap* OR exercis* OR computer* OR stimulat* OR intervention*)):ti,ab
- #19. #15 OR #17 OR #18
- #20. 'sleep disorder'/exp
- #21. insomni*:ti,ab OR sleeplessness:ti,ab
- #22. pilates:ti,ab OR yoga:ti,ab OR mindfulness:ti,ab OR aerobic*:ti,ab
- #23. ((exercis* OR train*) NEAR/2 (body OR physic*)):ti,ab
- #24. #20 OR #21 OR #22 OR #23
- #25. #19 NOT #24
- #26. #14 AND #25
- #27. 'randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de
- #28. 'randomized controlled trial (topic)'
- #29. 'controlled clinical trial (topic)'
- #30. randomized:ti,ab OR placebo:ti,ab OR rancomly:ti,ab OR trial:ti,ab OR 'double-blind':ti,ab
- #31. #27 OR #28 OR #29 OR #30

- #32. #26 AND #31
- #33. #26 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)
- #34. #32 OR #33
- #35. 'treatment outcome'/exp
- #36. effectiv*:ti,ab,kw OR efficacy:ti,ab,kw OR outcome*:ti,ab,kw
- #37. #35 OR #36
- #38. #34 AND #37
- #39. #38 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND 'human'/de NOT ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'letter'/it OR 'short survey'/it)

C. Cochrane

Interface: Cochrane Library

Fecha de Búsqueda: 28 septiembre 2018:

- | ID | Search | Hits |
|-----|---|-------------------|
| #1 | MeSH descriptor: [Neurocognitive Disorders] | explode all trees |
| #2 | MeSH descriptor: [Cognitive Dysfunction] | explode all trees |
| #3 | MeSH descriptor: [Cognition Disorders] | explode all trees |
| #4 | MeSH descriptor: [Huntington Disease] | explode all trees |
| #5 | MeSH descriptor: [Delirium] | explode all trees |
| #6 | MeSH descriptor: [Dementia] | explode all trees |
| #7 | MeSH descriptor: [Memory Disorders] | explode all trees |
| #8 | ((dement* or amentia* or alzheimer* or amnesia* or amnesti* or deliri*)):ti,ab,kw | |
| #9 | (chronic NEAR/2 cerebrovascular):ti,ab,kw | |
| #10 | ((organic NEXT brain NEXT disease) or (organic NEXT brain NEXT syndrome)):ti,ab,kw | |
| #11 | (lewy* NEXT bod*):ti,ab,kw | |
| #12 | (Creutzfeldt NEXT jakob):ti,ab,kw | |
| #13 | ((huntington* NEXT (disease or chorea))):ti,ab,kw | |
| #14 | ((memory or cogniti*) NEXT (deteriorat* or insufficient* or disease* or disorder* or impairment* or degenerat* or syndrom* or deficit or dysfunction)):ti,ab,kw | |

- #15 (mental NEXT (deteriorat* or insufficient* or impairment* or degenerat* or syndrom*)):ti,ab,kw
- #16 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15
- #17 (posttrauma* or (post NEXT trauma*) or (after NEXT trauma*)):ti,ab,kw
- #18 (schizophren* or cancer or neoplas* or sclerosis):ti,ab,kw
- #19 #17 or #18
- #20 #16 NOT #19
- #21 MeSH descriptor: [Cognitive Therapy] explode all trees
- #22 (brain NEXT (train* or therap* or exercis* or computer* or stimulat*)):ti,ab,kw
- #23 ((cognit* or memory) NEXT (train* or retrain* or therap* or exercis* or computer* or intervention* or stimulat*)):ti,ab,kw
- #24 #21 or #22 or #23
- #25 MeSH descriptor: [Sleep Initiation and Maintenance Disorders] explode all trees
- #26 (insomni* or sleeplessness):ti,ab,kw
- #27 (pilates or yoga or mindfulness or aerobic*):ti,ab,kw
- #28 ((exercis* or train*) NEXT (body or physic*)):ti,ab,kw
- #29 #25 or #26 or #27 or #28
- #30 #24 not #29
- #31 #20 and #30
- #32 MeSH descriptor: [Treatment Outcome] explode all trees
- #33 (effectiv* or efficacy or outcome*):ti,ab,kw
- #34 #32 or #33
- #35 #31 and #34 in Trials

Anexo 2. Tabla resumen de hallazgos GRADE

Inmediatamente después del tratamiento

Resumen de los resultados:

Entrenamiento cognitivo comparado con control tras finalizar la intervención para pacientes con demencia leve y/o moderada

Paciente o población: pacientes con diagnóstico demencia leve y/o moderada

Intervención: entrenamiento cognitivo

Comparación: control tras finalizar la intervención

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95 % CI)		Efecto relativo (95 % CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certidumbre de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con control	Riesgo con entrenamiento cognitivo				
Cambios en la medida global de la función cognitiva evaluado con: MMSE y ADAs-Cog seguimiento: media 3,8 meses	-	SMD 0,92 más alto (0,35 más alto a 1,48 más alto)	-	913 (14 experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕ BAJA ^a	El entrenamiento cognitivo puede tener un efecto positivo en la mejora de la función cognitiva
Cambios en la progresión del deterioro cognitivo	-	SMD 0,99 más alto (0,44 más alto a 1,55 más alto)	-	187 (5 experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕ BAJA ^{b,c}	El entrenamiento cognitivo puede tener un efecto positivo en el enlentecimiento o de la progresión clínica
Cambios en la memoria diferida	-	SMD 1,11 más alto (0,59 más alto a 1,63 más alto)	-	408 (8 experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕ BAJA ^a	El entrenamiento cognitivo puede tener un efecto positivo en la memoria diferida
Cambios en la memoria inmediata	-	SMD 0,69 más alto (0,42 más alto a 0,97 más alto)	-	503 (12 experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕ MODERADO ^d	El entrenamiento cognitivo probablemente mejora la memoria inmediata

Resumen de los resultados:

Entrenamiento cognitivo comparado con control tras finalizar la intervención para pacientes con demencia leve y/o moderada

Paciente o población: pacientes con diagnóstico demencia leve y/o moderada

Intervención: entrenamiento cognitivo

Comparación: control tras finalizar la intervención

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95 % CI)		Efecto relativo (95 % CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certidumbre de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con control	Riesgo con entrenamiento cognitivo				
Cambios en la memoria operativa y la atención	-	SMD 0,67 más alto (0,13 más alto a 1,21 más alto)	-	403 (10 experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕ MUY BAJA ^{a,b}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto del entrenamiento cognitivo sobre los cambios en la memoria operativa y la atención
Cambios en el lenguaje	-	SMD 1,19 más alto (0,69 más alto a 1,69 más alto)	-	296 (6 experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕ BAJA ^{c,d}	El entrenamiento cognitivo puede tener un efecto positivo en la mejora del lenguaje
Cambios en la fluencia verbal	-	SMD 0,51 más alto (0,13 más alto a 0,89 más alto)	-	349 (9 experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕ MUY BAJA ^{c,d,e}	La evidencia es muy incierta acerca del efecto del entrenamiento cognitivo en la fluencia verbal.
Cambios en la fluencia semántica	-	SMD 0,64 más alto (0,17 más alto a 1,1 más alto)	-	319 (7 experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕ BAJA ^{d,e}	El entrenamiento cognitivo puede mejorar la fluencia semántica.
Cambios en la función ejecutiva	-	SMD 0,67 más alto (0,12 más alto a 1,22 más alto)	-	386 (8 experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕ MUY BAJA ^{a,c}	La evidencia es muy incierta en relación al efecto del entrenamiento cognitivo en la función ejecutiva
Cambios en la velocidad de procesamiento	-	SMD 0,45 más alto (0,18 menor a 1,08 más alto)	-	197 (6 experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕ MUY BAJA ^{a,f}	La evidencia es muy incierta en relación al efecto del entrenamiento cognitivo en la velocidad de procesamiento

Resumen de los resultados:

Entrenamiento cognitivo comparado con control tras finalizar la intervención para pacientes con demencia leve y/o moderada

Paciente o población: pacientes con diagnóstico demencia leve y/o moderada

Intervención: entrenamiento cognitivo

Comparación: control tras finalizar la intervención

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95 % CI)		Efecto relativo (95 % CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certidumbre de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con control	Riesgo con entrenamiento cognitivo				
Cambios en la sintomatología depresiva	-	SMD 0,78 más alto (0,32 menor a 1,88 más alto)	-	167 (6 experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕ MUY BAJA ^{a,f}	La evidencia es muy incierta en relación al efecto del entrenamiento cognitivo sobre la sintomatología depresiva
Cambios en la capacidad funcional para el desarrollo de actividades basales de la vida diaria	-	SMD 0,46 más alto (0,23 menor a 1,15 más alto)	-	96 (4 experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕ MUY BAJA ^{d,f}	La evidencia es muy incierta en relación al efecto del entrenamiento cognitivo en la capacidad funcional para el desarrollo de actividades basales de la vida diaria
Cambios en la capacidad funcional para el desarrollo de actividades instrumentales de la vida diaria	-	SMD 0,41 más alto (0,19 menor a 1,01 más alto)	-	456 (6 experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕ MUY BAJA ^{a,f}	La evidencia es muy incierta en relación al efecto del entrenamiento cognitivo en la capacidad funcional para el desarrollo de actividades instrumentales de la vida diaria
Cambios en la salud general y la calidad de vida	-	SMD 0,42 menor (1,31 menor a 0,48 más alto)	-	60 (2 experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕ MUY BAJA ^{b,gh}	La evidencia es muy incierta en relación al efecto del entrenamiento cognitivo en la salud general y la calidad de vida

Resumen de los resultados:

Entrenamiento cognitivo comparado con control tras finalizar la intervención para pacientes con demencia leve y/o moderada

Paciente o población: pacientes con diagnóstico demencia leve y/o moderada

Intervención: entrenamiento cognitivo

Comparación: control tras finalizar la intervención

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95 % CI)		Efecto relativo (95 % CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certidumbre de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con control	Riesgo con entrenamiento cognitivo				
Cambios en los síntomas conductuales de demencia	-	SMD 0,81 más alto (0,88 menor a 2,5 más alto)	-	393 (4 experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕ MUY BAJA ^{a,t,i}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto del entrenamiento cognitivo en los síntomas conductuales de demencia
Tasas de participación a lo largo del tratamiento	837 por 1000	869 por 1000 (648 a 961)	1038BO R 1.30 (0.36 a 4.76)	823 (10 experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕ MUY BAJA ^{d,t,i}	La evidencia es muy incierta en relación al efecto del entrenamiento cognitivo sobre las tasas de participación a lo largo del tratamiento
Carga del cuidador	-	SMD 0,17 más alto (0,05 menor a 0,39 más alto)	-	317 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕ BAJA	El entrenamiento cognitivo puede mejorar la carga del cuidador ligeramente

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95 %) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95 %).

CI: Intervalo de confianza; SMD: Diferencia media estandarizada; OR: Razón de momios (*odds ratio*).

Niveles de evidencia del grupo de trabajo GRADE

Alta: Alta confianza en la coincidencia entre el efecto real y el estimado.

Moderada: Moderada confianza en la estimación del efecto. Hay posibilidad de que el efecto real esté alejado del efecto estimado.

Baja: Confianza limitada en la estimación del efecto. El efecto real puede estar lejos del estimado.

Muy baja: Poca confianza en el efecto estimado. El efecto verdadero muy probablemente sea diferente del estimado.

A medio plazo (3-12 meses tras el tratamiento)

Resumen de los resultados:

El entrenamiento cognitivo comparado con control a medio plazo (entre los 3 a 12 meses postintervención) para pacientes con demencia leve-moderada

Paciente o población: pacientes con diagnóstico de demencia leve-moderada

Intervención: entrenamiento cognitivo

Comparación: control a medio plazo (entre los 3 a 12 meses postintervención)

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95 % CI)		Efecto relativo (95 % CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certidumbre de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con control	Riesgo con entrenamiento cognitivo				
Cambio en la medida de la función cognitiva	-	SMD 1,49 más alto (0,03 más alto a 2,94 más alto)	-	224 (4 experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕ MUY BAJA ^{abc}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto del entrenamiento cognitivo en la función cognitiva
Cambio en la progresión del deterioro cognitivo	-	SMD 0,51 más alto (0,07 más alto a 0,94 más alto)	-	98 (2 experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕ MUY BAJA ^{cd}	La evidencia es muy incierta en relación al efecto del entrenamiento cognitivo sobre la progresión del deterioro cognitivo
Cambios en la memoria diferida	-	SMD 0,77 más alto (0,1 menor a 1,65 más alto)	-	225 (4 experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕ MUY BAJA ^{ab,e}	La evidencia es muy incierta en relación al efecto del entrenamiento cognitivo sobre la memoria diferida
Cambios en la memoria inmediata	-	SMD 0,47 más alto (0,01 menor a 0,96 más alto)	-	334 (7 experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕ MUY BAJA ^{ef}	La evidencia es muy incierta en relación al efecto del entrenamiento cognitivo sobre la memoria inmediata
Cambios en la memoria operativa	-	SMD 0,52 más alto (0,29 menor a 1,34 más alto)	-	198 (4 experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕ MUY BAJA ^{b,e}	La evidencia es muy incierta en relación al efecto del entrenamiento cognitivo sobre la memoria operativa

Resumen de los resultados:

El entrenamiento cognitivo comparado con control a medio plazo (entre los 3 a 12 meses postintervención) para pacientes con demencia leve-moderada

Paciente o población: pacientes con diagnóstico de demencia leve-moderada

Intervención: entrenamiento cognitivo

Comparación: control a medio plazo (entre los 3 a 12 meses postintervención)

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95 % CI)		Efecto relativo (95 % CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certidumbre de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con control	Riesgo con entrenamiento cognitivo				
Cambios en el lenguaje (denominación)	-	SMD 0,56 más alto (0,74 menor a 1,86 más alto)	-	179 (3 experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕ MUY BAJA ^{b,e}	La evidencia es muy incierta en relación al efecto del entrenamiento cognitivo sobre el lenguaje
Cambios en la fluencia verbal	-	SMD 0,54 más alto (0,24 más alto a 0,83 más alto)	-	198 (4 experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕ MODERADO ^g	El entrenamiento cognitivo probablemente mejora la fluencia verbal
Cambios en la fluencia semántica	-	SMD 0,3 más alto (0,65 menor a 1,24 más alto)	-	167 (3 experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕ MUY BAJA ^{b,e}	La evidencia es muy incierta en relación al efecto del entrenamiento cognitivo sobre la fluencia semántica
Cambios en la función ejecutiva	-	SMD 0,36 más alto (0,16 menor a 0,89 más alto)	-	246 (4 experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕ MUY BAJA ^{a,f}	La evidencia es muy incierta en relación al efecto del entrenamiento cognitivo sobre la función ejecutiva
Cambios en la velocidad de procesamiento de la información	-	SMD 0,44 menor (1,1 menor a 0,22 más alto)	-	37 (2 experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕ BAJA ^e	El entrenamiento cognitivo puede enlentecer ligeramente la velocidad de procesamiento o tener efecto en la velocidad de procesamiento
Cambios en la sintomatología depresiva	-	SMD 0,43 más alto (0,01 menor a 0,87 más alto)	-	87 (4 experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕ BAJA ^e	El entrenamiento cognitivo puede mejorar ligeramente la sintomatología depresiva

Resumen de los resultados:

El entrenamiento cognitivo comparado con control a medio plazo (entre los 3 a 12 meses postintervención) para pacientes con demencia leve-moderada

Paciente o población: pacientes con diagnóstico de demencia leve-moderada

Intervención: entrenamiento cognitivo

Comparación: control a medio plazo (entre los 3 a 12 meses postintervención)

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95 % CI)		Efecto relativo (95 % CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certidumbre de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con control	Riesgo con entrenamiento cognitivo				
Cambios en la capacidad para el desarrollo de actividades basales de la vida diaria	-	SMD 0,11 más alto (0,41 menor a 0,63 más alto)	-	61 (3 experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕ BAJA ^{e,f}	El entrenamiento cognitivo puede mejorar ligeramente la capacidad funcional o no tener efecto sobre el desarrollo de actividades básicas de la vida diaria
Cambios en la capacidad para el desarrollo de actividades instrumentales de la vida diaria	-	SMD 0,36 más alto (1,73 menor a 2,46 más alto)	-	42 (2 experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕ MUY BAJA ^{b,e}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto del entrenamiento cognitivo sobre la capacidad funcional para el desarrollo de actividades instrumentales de la vida diaria
Cambios en la salud global y la calidad de vida	-	SMD 0,69 menor (1,41 menor a 0,04 más alto)	-	31 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕ MUY BAJA ^{e,h}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto del entrenamiento cognitivo en la calidad de vida y salud general
Cambios conductuales	-	SMD 1,34 menor (2,75 menor a 0,07 más alto)	-	11 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕ MUY BAJA	La evidencia es muy incierta sobre el efecto del entrenamiento cognitivo en los síntomas conductuales asociados a la demencia
Cambios en la carga de los cuidadores	no agrupado	no agrupado	-	(0 estudios)	-	

Resumen de los resultados:

El entrenamiento cognitivo comparado con control a medio plazo (entre los 3 a 12 meses postintervención) para pacientes con demencia leve-moderada

Paciente o población: pacientes con diagnóstico de demencia leve-moderada

Intervención: entrenamiento cognitivo

Comparación: control a medio plazo (entre los 3 a 12 meses postintervención)

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95 % CI)		Efecto relativo (95 % CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certidumbre de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con control	Riesgo con entrenamiento cognitivo				
Cambio en la medida de la función cognitiva	-	SMD 1,49 más alto (0,03 más alto a 2,94 más alto)	-	224 (4 experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕ MUY BAJA ^{a,b,c}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto del entrenamiento cognitivo en la función cognitiva

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95 %) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95 %).

CI: Intervalo de confianza; SMD: Diferencia media estandarizada.

Niveles de evidencia del grupo de trabajo GRADE

Alta: Alta confianza en la coincidencia entre el efecto real y el estimado.

Moderada: Moderada confianza en la estimación del efecto. Hay posibilidad de que el efecto real esté alejado del efecto estimado.

Baja: Confianza limitada en la estimación del efecto. El efecto real puede estar lejos del estimado.

Muy baja: Poca confianza en el efecto estimado. El efecto verdadero muy probablemente sea diferente del estimado.

Anexo 3. Estudios excluidos

Autor año	Motivo de exclusión
Aben 2013 ⁶⁶	No cumple criterios de población
Aben 2013 ⁶⁶ (bis)	No cumple criterios de población
ACTRN12615000905561 ⁶⁷ 2015	No cumple criterios de intervención
ACTRN12616000501448 ⁶⁸ 2016	No cumple criterios de intervención
ACTRN12616000778482 2016 ⁶⁹	No cumple criterios de intervención
ACTRN12616000886482 2016 ⁷⁰	No cumple criterios de intervención
ACTRN12616001056482 2016 ⁷¹	No cumple criterios de población
ACTRN12617000364370 2017 ⁷²	No ECA
AG 2015 ⁷³	No cumple criterios de población
Akerlund 2013 ⁷⁴	No cumple criterios de población
Alves 2013 ⁶²	No ECA
Amieva 2013 ⁷⁵	No ECA
Amjad 2018 ⁷⁶	No cumple criterios de población
Anderson-Hanley 2017 ⁷⁷	No cumple criterios de población
Anderson-Hanley 2018 ⁷⁸	No ECA
Andrews 2015 ⁷⁹	No ECA
Anonymous 2006 ⁸⁰	No ECA
Nakawiro 2015 ⁸¹	No ECA
Liu 2016 ⁸¹	No cumple criterios de población
Anonymous 2016	No ECA
Anonymous 2017	No cumple criterios de población
Anonymous 2017	No ECA
Athilingam 2014	No ECA
Bahar-Fuchs 2013 ³	No ECA
Bahar-Fuchs 2013 ¹¹	No ECA
Bahar-Fuchs 2017 ⁹²	No cumple criterios de población
Bahar-Fuchs 2018 ³⁵	No ECA
Ball 2002 ⁸³	No cumple criterios de población
Ballard 2011 ⁸⁴	No ECA
Ballard 2013 ⁸⁵	No cumple criterios de población
Barban 2012 ⁸⁶	No ECA
Barnes 2009 ⁸⁷	No cumple criterios de población
Barnes 2015 ⁸⁸	No ECA
Baycrest 2018 ⁸⁹	No cumple criterios de intervención
Beck 1988 ⁹⁰	No cumple criterios de población
Bell 2016 ⁹¹	No cumple criterios de población
Belleville 2008 ⁹²	No ECA
Belleville 2017 ⁹³	No ECA
Belleville 2018 ⁹⁴	No cumple criterios de población
Best 2018 ⁹⁵	No ECA
Bezdenzhnykh 2014 ⁹⁶	No ECA
Bezdenzhnykh 2015 ⁹⁷	No ECA
Bezdenzhnykh 2015 ⁹⁸	No ECA
Bier 2015 ⁹⁹	No ECA

Autor año	Motivo de exclusión
Birmingham 2018 ¹⁰⁰	No cumple criterios de población
Biundo 2015 ¹⁰¹	No cumple criterios de intervención
Blackburn 1983 ¹⁰²	No cumple criterios de población
Boller 2012 ¹⁰³	No cumple criterios de intervención
Bottiroli 2009 ¹⁰⁴	No cumple criterios de población
Brueggen 2017 ¹⁰⁵	No cumple criterios de población
Buiza 2008 ¹⁰⁶	No cumple criterios de población
Burgener 2008 ¹⁰⁷	No cumple criterios de intervención
Burgio 2018 ¹⁰⁸	No cumple criterios de intervención
Buschert 2011 ¹⁰⁹	No cumple criterios de población
Buschert 2012 ¹¹⁰	No cumple criterios de intervención
Cahn-Weiner 2003 ¹¹¹	No cumple criterios de población
Callan 2016 ¹¹²	No cumple criterios de población
Carretti 2013 ¹¹³	No cumple criterios de población
Carrion 2018 ¹¹⁴	No ECA
Cavallo 2016 ¹¹⁵	No cumple criterios de población
Center 2005 ¹¹⁶	No cumple criterios de población
Center 2009 ¹¹⁷	No cumple criterios de intervención
Center 2010 ¹¹⁸	No cumple criterios de intervención
Center 2011 ¹¹⁹	No cumple criterios de intervención
Center 2016 ¹²⁰	No cumple criterios de población
Chandler 2017 ¹²¹	No cumple criterios de población
Chen 2015 ¹²²	No cumple criterios de intervención
Chen 2015 ¹²³	No cumple criterios de intervención
Chen 2016 ¹²³	No ECA
Cheng 2018 ¹²⁴	No cumple criterios de población
ChiCTR-IOR-15006165 2015 ¹²⁵	No cumple criterios de población
ChiCTR-IPR-16008383 2016 ¹¹⁶	No ECA
Clare 2002 ¹²⁶	No ECA
Clinic 2009 ¹²⁷	No cumple criterios de población
Cohen-Mansfield 2014 ¹²⁸	No cumple criterios de población
Cohen-Mansfield 2015 ¹²⁹	No cumple criterios de población
Cooper 2012 ¹³⁰	No ECA
Corporation 2004 ¹³¹	No cumple criterios de población
Cotelli 2012 ¹³²	No ECA
Couture 2017 ¹³³	No ECA
Creighton 2013 ¹³⁴	No ECA
CTRI/2014/01/004290 2014 ¹³⁵	No cumple criterios de intervención
CTRI/2014/04/004550 2014 ¹³⁶	No cumple criterios de intervención
CTRI/2018/01/011090 2018 ¹³⁷	No cumple criterios de población
Danassi 2015 ¹³⁸	No ECA
Dannhauser 2010 ¹³⁹	No cumple criterios de intervención
Dannhauser 2014 ¹⁴⁰	No ECA
Davis 2001 ¹⁴¹	No cumple criterios de población
DeLuca 2014 ¹⁴²	No cumple criterios de población
DeLuca 2016 ¹⁴³	No cumple criterios de población
DeLuca 2018 ¹⁴⁴	No cumple criterios de población
Development 2014 ¹⁴⁵	No cumple criterios de población
DeVreese 2001 ¹⁴⁶	No ECA

Autor año	Motivo de exclusión
Diamond 2015 ¹⁴⁷	No cumple criterios de población
Diamond 2015 ¹⁴⁸	No cumple criterios de población
Dibello 2018 ¹⁴⁹	No ECA
Dodge 2014 ¹⁵⁰	No ECA
Duan 2018 ¹⁵¹	No ECA
Dwolatzky 2014 ¹⁵²	No ECA
Eckroth-Bucher 2009 ¹⁵³	No cumple criterios de población
Edwards 2016 ¹⁵⁴	No ECA
Eleni 2017 ¹⁵⁵	No cumple criterios de población
Emsaki 2017 ¹⁵⁶	No cumple criterios de población
Ermini-Fünfschilling 1995 ¹⁵⁷	No ECA
Fairchild 2010 ¹⁵⁸	No cumple criterios de población
Fessel 2017 ¹⁵⁹	No ECA
FiataroneSingh 2014 ¹⁶⁰	No cumple criterios de población
Fischer-Terworth 2009 ¹¹¹	No ECA
Flak 2013 ¹⁶¹	No cumple criterios de población
Flak 2014 ¹⁶²	No ECA
Folkerts 2017 ⁶³	No ECA
Fondazione 2012 ¹⁶³	No cumple criterios de intervención
Frain 2018 ¹⁶⁴	No cumple criterios de población
Gagnon 2012 ¹⁶⁵	No ECA
Gaitan 2013 ¹⁶⁶	No cumple criterios de población
Gates 2011 ¹⁶⁷	No ECA
Gates 2014 ¹⁶⁸	No ECA
Giguère 2016 ¹⁶⁹	No cumple criterios de intervención
Gil-Pages 2018 ¹⁷⁰	No ECA
Giuli 2016 ¹⁷¹	No cumple criterios de población
Glizer 2016 ¹⁷²	No ECA
Goudour 2011 ¹⁷³	No ECA
Graessel 2011 ¹⁷⁴	No cumple criterios de intervención
Grasel 2003 ¹⁷⁵	No ECA
Günther 1991 ¹⁷⁶	No cumple criterios de intervención
Hagovská 2017 ¹⁷⁷	No cumple criterios de población
Hampstead 2012 ¹⁷⁸	No cumple criterios de población
Hampstead 2017 ¹⁷⁹	No cumple criterios de intervención
Han 2017 ¹⁸⁰	No cumple criterios de población
Han 2017 ¹⁸¹	No cumple criterios de intervención
Han 2018 ¹⁸²	No cumple criterios de población
Health 2004 ¹⁸³	No cumple criterios de población
Health 2016 ¹⁸⁴	No cumple criterios de intervención
Herrera 2012 ¹⁸⁵	No cumple criterios de población
Hildebrandt 2007 ¹⁸⁶	No cumple criterios de población
Horr 2015 ¹⁸⁷	No ECA
Hospital 2009 ¹⁸⁸	No cumple criterios de población
Hospital 2012 ¹⁸⁹	No cumple criterios de población
Hospital 2013 ¹⁹⁰	No cumple criterios de población
Hwang 2012 ¹⁹¹	No ECA
Hyer 2016 ¹⁹²	No cumple criterios de intervención
Institute 2016 ¹⁹³	No cumple criterios de población

Autor año	Motivo de exclusión
Institute 2018 ¹⁹⁴	No cumple criterios de población
ISRCTN12591717 2016 ¹⁹⁵	No cumple criterios de población
ISRCTN15320670 2018 ¹⁹⁶	No ECA
ISRCTN16412551 2014 ¹⁹⁷	No cumple criterios de población
ISRCTN57600070 2017 ¹⁹⁸	No cumple criterios de población
Jean 2010 ¹⁹⁹	No cumple criterios de población
Jeong 2016 ²⁰⁰	No cumple criterios de intervención
JPRN-UMINO00027395 2017 ²⁰¹	No cumple criterios de población
Jung 2017 ²⁰²	No ECA
Kallio 2017 ²⁰³	No ECA
Kanaan 2014 ²⁰⁴	No cumple criterios de población
Kansas 2008 ²⁰⁵	No ECA
Kasper 2012 ²⁰⁶	No ECA
Kawashima 2005 ²⁰⁷	No cumple criterios de población
Kawashima 2015 ²⁰⁸	No ECA
KCT0001385 2015 ²⁰⁹	No ECA
Kesslak 1997 ²¹⁰	No ECA
Kesslak 1997 (bis) ²¹⁰	No ECA
Kim 2005 ²¹¹	No cumple criterios de población
Kim 2014 ²¹²	No cumple criterios de intervención
Kim 2015 ²¹³	No cumple criterios de población
Kim 2015 ²¹⁴	No ECA
Kim 2015 ²¹⁵	No cumple criterios de intervención
Kim 2016 ²¹⁶	No cumple criterios de intervención
Kinsella 2013 ²¹⁷	No ECA
Kinsella 2016 ²¹⁸	No cumple criterios de población
Kivipelto 2017 ²¹⁹	No ECA
Kixmiller 2002 ²²⁰	No ECA
Koltai 2001 ²²¹	No cumple criterios de población
Konsztowicz 2013 ²²²	No cumple criterios de población
Kurz 2011 ²⁶	No ECA
Küster 2016 ²²³	No cumple criterios de población
Kwok 2013 ²²⁴	No cumple criterios de población
Kwok 2013 ²²⁵	No cumple criterios de población
Lam 2010 ²²⁶	No cumple criterios de población
Lampit 2013 ²²⁷	No ECA
Lampit 2013 ²²⁸	No ECA
Lampit 2014 ²⁰	No cumple criterios de población
Langbaum 2009 ²²⁹	No cumple criterios de población
LatorrePostigo 2010 ²³⁰	No cumple criterios de población
Law 2014 ²³¹	No cumple criterios de población
Lawrence 2016 ²³²	No ECA
Lawrence 2017 ²³³	No ECA
Lawrence 2018 ²³⁴	No cumple criterios de población
Learning 2018 ²³⁵	No ECA
Lee 2013 ⁵¹	No ECA
Lee 2016 ²³⁶	No ECA
Leung 2015 ²³⁷	No ECA
Leung 2017 ²³⁸	No ECA

Autor año	Motivo de exclusión
Li 2016 ²³⁹	No cumple criterios de población
Li 2017 ²⁴⁰	No ECA
Lin 2017 ²⁴¹	No ECA
Lin 2018 ²⁴²	No ECA
Lin 2018 ²⁴¹	No ECA
Liu 2018 ²⁴³	No cumple criterios de población
Loewenstein 2004 ²⁴⁴	No cumple criterios de población
London 2015 ²⁴⁵	No ECA
Ltd 2010 ²⁴⁶	No cumple criterios de intervención
Luttenberger 2012 ²⁴⁷	No cumple criterios de intervención
Luttenberger 2012 ²⁴⁸	No cumple criterios de intervención
Maffei 2017 ²⁴⁹	No cumple criterios de intervención
Majid 2000 ²⁵⁰	No ECA
Man 2012 ²⁵¹	No cumple criterios de intervención
Mansbach 2017 ²⁵²	No cumple criterios de intervención
McCormick 2017 ²⁵³	No ECA
McDougall 2010 ²⁵⁴	No cumple criterios de intervención
McDougall 2018 ²⁵⁵	No ECA
Moon 2013 ²⁵⁶	No ECA
Moon 2013 (bis) ²⁵⁶	No ECA
Motter 2016 ²⁵⁷	No ECA
Mowszowski 2014 ²⁵⁸	No cumple criterios de población
Mt 2014 ²⁵⁹	No cumple criterios de intervención
Munich 2007 ²⁶⁰	No cumple criterios de intervención
Muniz 2015 ²⁶¹	No cumple criterios de intervención
Muscio 2015 ²⁶²	No ECA
Naismith 2013 ²⁶³	No cumple criterios de población
Nakatsuka 2015 ²⁶⁴	No cumple criterios de población
NCT00146263 2005 ¹¹⁶	No cumple criterios de población
NCT00646269 2008 ²⁶⁵	No cumple criterios de población
NCT03232047 2017 ²⁶⁶	No cumple criterios de población
NCT01168245 2010 ²⁴⁶	No cumple criterios de intervención
NCT01329484 2011 ¹¹⁹	No cumple criterios de población
NCT01329601 2011 ²⁶⁷	No cumple criterios de intervención
NCT01358955 2011 ²⁶⁸	No cumple criterios de población
NCT01393353 2011 ²⁶⁹	No cumple criterios de población
NCT01688128 2012 ¹⁸¹	No cumple criterios de intervención
NCT01876758 2013 ²⁷⁰	No cumple criterios de población
NCT02083237 2013 ²⁷¹	No cumple criterios de población
NCT02087618 2014 ²⁵⁹	No cumple criterios de población
NCT02126059 2014 ²⁷²	No cumple criterios de intervención
NCT02225314 2014 ²⁷³	No cumple criterios de población
NCT02228187 2014 ²⁷⁴	No cumple criterios de población
NCT02247180 2014 ²⁷⁵	No cumple criterios de población
NCT02301546 2014 ²⁷⁶	No cumple criterios de población
NCT02310620 2014 ²⁷⁷	No ECA
NCT02350738 2015 ²⁷⁸	No cumple criterios de intervención
NCT02506036 2015 ²⁷⁹	No cumple criterios de población
NCT02512627 2015 ²⁸⁰	No cumple criterios de población

Autor año	Motivo de exclusión
NCT02521558 2015 ²⁸¹	No cumple criterios de intervención
NCT02555774 2015 ²⁸²	No cumple criterios de población
NCT02559063 2015 ²⁸³	No cumple criterios de población
NCT02608190 2015 ²⁸⁴	No cumple criterios de población
NCT02632604 2015 ²⁸⁵	No cumple criterios de población
NCT02647645 2016 ²⁸⁶	No cumple criterios de población
NCT02920632 2016 ²⁸⁷	No cumple criterios de población
NCT02943187 2016 ²⁸⁸	No ECA
NCT03095170 2017 ²⁸⁹	No cumple criterios de población
NCT03133052 2017 ²⁹⁰	No cumple criterios de población
NCT03170492 2017 ²⁹¹	No cumple criterios de intervención
NCT03263247 2017 ²⁹²	No cumple criterios de intervención
NCT03271190 2017 ²⁹³	No cumple criterios de población
NCT03272711 2017 ²⁹⁴	No cumple criterios de población
NCT03313895 2017 ²⁹⁵	No cumple criterios de población
NCT03401775 2018 ²⁹⁶	No cumple criterios de población
NCT03408509 2018 ²⁹⁷	No cumple criterios de población
NCT03440840 2017 ²⁹⁸	No cumple criterios de intervención
NCT03475446 2018 ²⁹⁹	No cumple criterios de población
NCT03657745 2018 ³⁰⁰	No cumple criterios de intervención
NCT03680170 2018 ³⁰¹	No cumple criterios de población
Neely 2009 ³⁰²	No cumple criterios de población
Ngandu 2015 ³⁰³	No cumple criterios de población
Nguyen 2018 ³⁰⁴	No ECA
Nice 2010 ³⁰⁵	No cumple criterios de intervención
Nice 2012 ³⁰⁶	No cumple criterios de intervención
NTR3121 2011 ³⁰⁷	No cumple criterios de población
NTR6643 2017 ³⁰⁸	No cumple criterios de población
NTR7409 2018 ³⁰⁹	No cumple criterios de intervención
Okamura 2018 ³¹⁰	No cumple criterios de intervención
Olazaran 2004 ³¹¹	No ECA
Olazaran 2006 ³¹²	No cumple criterios de intervención
Olazaran 2010 ²²	No ECA
Optale 2010 ³¹³	No cumple criterios de población
Orrell 2012 ³¹⁴	No ECA
Paiva 2015 ³¹⁵	No ECA
Panerai 2016 ³¹⁶	No cumple criterios de intervención
Pantoni 2017 ³¹⁷	No cumple criterios de población
Paraíba 2016 ³¹⁸	No cumple criterios de intervención
Paris 2011 ³¹⁹	No cumple criterios de población
Park 2009 ³²⁰	No cumple criterios de población
Park 2011 ³²¹	No ECA
Park 2018 ³²²	No cumple criterios de población
Pena 2014 ³²³	No cumple criterios de población
Penolazzi 2015 ³²⁴	No ECA
Petrelli 2014 ³²⁵	No cumple criterios de población
Petrelli 2015 ³²⁶	No cumple criterios de población
Pompeu 2011 ³²⁷	No ECA
Poon 2005 ³²⁸	No cumple criterios de intervención

Autor año	Motivo de exclusión
Poptsi 2017 ³²⁹	No cumple criterios de intervención
Poulin 2017 ³³⁰	No cumple criterios de población
Prokopenko 2013 ³³¹	No cumple criterios de intervención
Prokopenko 2017 ³³²	No cumple criterios de población
Quayhagen 2000 ³³³	No cumple criterios de población
Quintana, 2014 ³³⁴	No cumple criterios de intervención
Rabey 2013 ³³⁵	No cumple criterios de intervención
Rabey 2017 ³³⁶	No ECA
Rapp 2002 ³³⁷	No cumple criterios de población
Realdon 2016 ³³⁸	No ECA
Reijnders 2013 ¹²	No ECA
Requena 2004 ³³⁹	No cumple criterios de intervención
Richter 2015 ³⁴⁰	No cumple criterios de población
Rizkalla 2011 ³⁴¹	No ECA
Rojas 2013 ³⁴²	No cumple criterios de población
Roncero 2017 ³⁴³	No cumple criterios de intervención
Rosen 2011 ³⁴⁴	No cumple criterios de población
Rosen 2011 (bis) ³⁴⁴	No cumple criterios de población
Rozental-Iluz 2016 ³⁴⁵	No cumple criterios de población
Ruis 2005 ³⁴⁶	No cumple criterios de población
Santos 2015 ³⁴⁷	No cumple criterios de intervención
Savulich 2017 ³⁴⁸	No cumple criterios de población
School 2015 ³⁴⁹	No cumple criterios de población
Serino 2017 ³⁵⁰	No cumple criterios de intervención
Sheikh 1986 ³⁵¹	No cumple criterios de intervención
Sherman 2017 ³⁵²	No ECA
Shi 2017 ³⁵³	No cumple criterios de población
Shimada 2017 ³⁵⁴	No cumple criterios de población
Shimada 2018 ³⁵⁵	No cumple criterios de intervención
Sinai 2011 ³⁵⁶	No cumple criterios de población
Smith 2013 ³⁵⁷	No ECA
Smith 2018 ³⁵⁸	No cumple criterios de población
Solomon 2014 ³⁵⁹	No cumple criterios de población
Spector 2001 ³⁶⁰	No cumple criterios de intervención
Styliadis 2015 ³⁶¹	No ECA
Suo 2012 ³⁶²	No ECA
Suzuki 2014 ³⁶³	No cumple criterios de población
Szefpalusi 2017 ³⁶⁴	No ECA
Tang 2016 ³⁶⁵	No ECA
Tarraga 2005 ³⁶⁶	No cumple criterios de intervención
TenBrinke 2018 ³⁶⁷	No ECA
Thessaloniki 2010 ³⁶⁸	No cumple criterios de intervención
Thessaloniki 2010 ³⁶⁹	No cumple criterios de población
Thiel 2012 ³⁷⁰	No cumple criterios de población
Tousi 2017 ³⁷¹	No cumple criterios de intervención
Tsai 2008 ³⁷²	No cumple criterios de población
University 2012	No cumple criterios de población
University 2015 ²⁷⁹	No cumple criterios de población
University 2015 ³⁷³	No ECA

Autor año	Motivo de exclusión
University 2015 ³⁷⁴	No cumple criterios de población
University 2017 ³⁷⁵	No cumple criterios de población
University 2017 ³⁷⁶	No cumple criterios de población
University 2018 ³⁷⁷	No cumple criterios de intervención
University 2018 ³⁷⁸	No cumple criterios de intervención
UniversityHospital 2008 ²⁶⁵	No ECA
UniversityofWisconsin 2015 ³⁷⁹	No ECA
Unverzagt 2007 ³⁸⁰	No cumple criterios de población
Unverzagt 2009 ³⁸¹	No cumple criterios de población
Uthman 2008 ³⁸²	No ECA
Valdes 2012 ³⁸³	No cumple criterios de población
Valdes 2017 ³⁸⁴	No cumple criterios de población
vandeVen 2015 ³⁸⁵	No cumple criterios de población
vandeVen 2016 ³⁸⁶	No ECA
vandeWeijer 2016 ³⁸⁷	No ECA
vanHooren 2007 ³⁸⁸	No cumple criterios de población
Venturelli 2016 ³⁸⁹	No cumple criterios de población
Vidovich 2009 ³⁹⁰	No ECA
Vidovich 2011 ³⁹¹	No ECA
Vidovich 2015 ³⁹²	No cumple criterios de intervención
Viola 2011 ³⁹³	No ECA
Vreese 1998 ³⁹⁴	No ECA
Wadley 2006 ³⁹⁵	No ECA
Walton 2018 ³⁹⁶	No cumple criterios de población
Wang 2007 ³⁹⁷	No cumple criterios de población
Wentink 2014 ³⁹⁸	No ECA
Wentink 2016 ³⁹⁹	No cumple criterios de población
Wentink 2016 ⁴⁰⁰	No ECA
Westerberg 2007 ⁴⁰¹	No cumple criterios de población
Willis 2006 ⁴⁰²	No cumple criterios de población
Woods 2017 ⁴⁰³	No ECA
Woods 2018 ⁴⁰⁴	No ECA
Xu 2013 ⁴⁰⁵	No ECA
Yang 2014 ⁴⁰⁶	No ECA
Yang 2016 ⁴⁰⁷	No ECA
Yang 2016(bis) ⁴⁰⁷	No ECA
Yang 2018 ⁴⁰⁸	No ECA
Yeh 2018 ⁴⁰⁹	No cumple criterios de intervención
Yhnell 2018 ⁴¹⁰	No ECA
Zaccarelli 2016 ⁴¹¹	No ECA
Zehnder 2009 ⁴¹²	No ECA
Zelinski 2011 ⁴¹³	No cumple criterios de población
Zhuang 2013 ⁴¹⁴	No cumple criterios de población
Zucchella 2014 ⁴¹⁵	No cumple criterios de población

Anexo 4. Estudios en marcha

<p>Nombre de prueba o el título</p>	<p>A Randomized Clinical Trial of Cognitive Activity for the Treatment of Older Adults with Mild Alzheimer's Disease</p>	<p>Shanghai Cognitive Intervention of Mild Cognitive Impairment for Delaying Progress With Longitudinal Evaluation</p>	<p>Efficacy of Computerized Cognitive Training in the Elderly With Mild Cognitive Impairment</p>
<p>Código</p>	<p>ACTRN12610000653066</p>	<p>NCT03119051</p>	<p>NCT03577717</p>
<p>Métodos/Objetivos</p>	<p>Asignación al azar de pacientes con enfermedad de Alzheimer leve (AL) y sus cuidadores para participar en un programa con actividades cognitivas /estimulación de 12 semanas de duración. Las sesiones se centran en diferentes aspectos de la cognición, el aprendizaje de cómo estos dominios se alteran en la AL e incorporan tareas de lápiz y papel. Hasta el momento se han completado 7 semanas del programa (1x sesión de 90 minutos por semana) en un grupo con un facilitador. Las sesiones adicionales se completan en casa, con los participantes provistos de materiales para completar el material proporcionado. Se realiza un contacto telefónico semanal para abordar cualquier preocupación o pregunta de los participantes</p>	<p>Este estudio evalúa los efectos del entrenamiento cognitivo computarizado en diferentes dominios cognitivos en pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL). Los pacientes serán asignados al azar en el grupo de entrenamiento computarizado y el grupo control en la proporción de 1 : 1</p>	<p>El diseño del estudio fue un ensayo controlado aleatorizado prospectivo y simple ciego. 36 participantes con DCL fueron reclutados y se recogieron datos demográficos (edad, sexo, nivel de educación / años de educación, estado civil, etc.). Los participantes se sometieron a una evaluación amplia cognitiva al inicio del estudio incluyendo la evaluación neuropsicológica y Resonancia Magnética o tomografía computarizada.</p> <p>Los participantes se asignaron al azar al grupo de EC (18 participantes) o el grupo de control de dosificación de emparejado (18 participantes) con intervención individualizada durante 30 minutos al día, 3 veces por semana durante 4 semanas consecutivas. medidas de resultados clínicos, y la formación de imágenes del MEG se administraron a pre-tratamiento, post-tratamiento y 1-meses de seguimiento para el análisis adicional</p>

<p>Nombre de prueba o el título</p>	<p>A Randomized Clinical Trial of Cognitive Activity for the Treatment of Older Adults with Mild Alzheimer's Disease</p>	<p>Shanghai Cognitive Intervention of Mild Cognitive Impairment for Delaying Progress With Longitudinal Evaluation</p>	<p>Efficacy of Computerized Cognitive Training in the Elderly With Mild Cognitive Impairment</p>
<p>Criterios de inclusión de los participantes</p>	<p>Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer (probable o posible) de acuerdo con los criterios NINCDS-ADRDA Puntuación al MMSE entre 18-26; Inglés fluido hablado y escrito; Pacientes capaces y dispuestos a viajar a Mercy Hospital, disponible cuidador / compañero</p>	<p>Hombre o mujer, 50-85 años de edad; Con deterioro cognitivo Alzheimer según los criterios NIA-AA 24 ≤ Mini-(MMSE) ≤ 28; Puntuación a la escala de Hamilton (depresión) ≤ 10; No toma de medicamentos para la demencia; RM T2: imagen ponderada (T2WI): ≤ 70 años de edad, la escala Fazeca nivel 1: > 70 años, blanco dañado de la materia escala de calificación ≤ 2. Número de infartos lacunares de más de 2 cm de diámetro ≤ 2. sin infartos en el hipotálamo, la corteza entorrinal, para-hipotálamo, cortical y subcortical Atrofia del lóbulo medial temporal (MTA) puntuación: Grado II o superior Acompañado por los cuidadores fiables Nivel de educación: la escuela primaria (grado 6) o superior</p>	<p>(1) Edad > 65 años (2) Deterioro cognitivo leve según CDR con puntuaciones globales de 0,5 (3) el paciente podía seguir las instrucciones, comprender el contenido de las evaluaciones, y cooperar con las intervenciones de tratamiento a través de la comunicación verbal</p>

Nombre de prueba o el título	A Randomized Clinical Trial of Cognitive Activity for the Treatment of Older Adults with Mild Alzheimer's Disease	Shanghai Cognitive Intervention of Mild Cognitive Impairment for Delaying Progress With Longitudinal Evaluation	Efficacy of Computerized Cognitive Training in the Elderly With Mild Cognitive Impairment
Intervenciones	<p>Tratamiento: programa de 12 semanas de la actividad cognitiva / estimulación</p> <p>Tratamiento de comparación / control: Brazo 2, sólo el compañero asistirá a todas las sesiones de actividad de grupo / estimulación cognitiva</p>	<p>Entrenamiento cognitivo en línea: Experimental</p> <p>Los pacientes recibirán 3-4 veces sesiones de 20-30 minutos consistentes en juego de entrenamiento cada semana</p> <p>Conductual: entrenamiento cognitivo Online</p> <p>Incluye una variedad de dominios cognitivos (memoria, cálculo, atención, habilidades visoespaciales y ejecutivas). El nivel de dificultad de cada juego se ajustará automáticamente de acuerdo a los resultados de la última formación. La tasa de corrección se mantendrá entre el 70 % y el 80 %</p> <p>No intervención: ninguna formación</p>	<p>Entrenamiento cognitivo computarizado: Experimental</p> <p>Los participantes serán capacitados con "Galletas para el día inteligente", incluyendo la memoria, atención, cálculo, funciones ejecutivas, y la enseñanza de idiomas</p> <p>Entrenamiento cognitivo computarizado: Otros</p> <p>Los participantes serán capacitados 30 minutos / día, 3 días / semana durante 4 semanas consecutivas.</p> <p>Comparador activo: Terapia ocupacional</p> <p>Los participantes recibirán actividades artesanales de terapia ocupacional, tales como el tejido, origami etc. durante 30 minutos / día, 3 días / semana durante 4 semanas consecutivas</p>
Fecha de inicio	05 de agosto de 2010	15 de mayo de 2017	13 de julio de 2018
Información del contacto	Mandy Vidovich; vidovichm@meddent.uwa.edu.au	Sheng-Di Chen Jin Rui hospital afiliado a la Facultad de Medicina de la Universidad Jiao Tong de Shanghai	Wan-ying Chang, División de MS de Terapia Ocupacional, Hospital de Taipei, Ministerio de Salud y Bienestar
<p>AL: Alzheimer leve; Deterioro Cognitivo Leve (DCL); EC: Entrenamiento Cognitivo; NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; NIA-AA: National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease; MMSE: Mini mental state examination; FM: Resonancia Magnética; CDR: Clinical Dementia Rating Scale.</p>			

