

Síntomas psicológicos y conductuales en la enfermedad de Alzheimer: el reto más urgente

Director:
Alberto Lleó Bisa

Coordinador:
Javier Olazarán Rodríguez

**Síntomas psicológicos y conductuales en la enfermedad de Alzheimer:
el reto más urgente**
Javier Olazarán Rodríguez

**Síntomas psicológicos y conductuales asociados a deterioro cognitivo:
taxonomía y manejo clínico**
Javier Olazarán Rodríguez

**Desafíos en la práctica clínica: manejo farmacológico de los síntomas psicológicos
y conductuales en la demencia avanzada**
Jesús M.^a López Arrieta

Beneficios de los inhibidores de la colinesterasa y de la memantina
Guillermo García Ribas

La opinión de los expertos

Síntomas psicológicos y conductuales en la enfermedad de Alzheimer: el reto más urgente

Director

Alberto Lleó Bisa

Director del Servicio de Neurología.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Coordinador

Javier Olazarán Rodríguez

Servicio de Neurología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
Unidad de Trastornos de la Memoria. HM Hospitales. Madrid.
Dirección Científica. Fundación Maria Wolff. Madrid.

Editorial Glosa, S.L.

Avinguda de la Meridiana, 358, 10.ª planta
08027 Barcelona
Teléfono: 932 684 946
Correo electrónico: informacion@editorialglosa.es
www.editorialglosa.es



ISSN 1579-6574

 Crossref doi:10.5538/1579-6574.2025.133

Síntomas psicológicos y conductuales en la enfermedad de Alzheimer: el reto más urgente, de octubre de 2025, corresponde a la colección «La opinión de los expertos», n.º 133
DL B. 26 018-2002
Soporte válido

© Editorial Glosa, S.L., de la colección «La opinión de los expertos».

© Zambon S.A.U. de los artículos de este número.
Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida o transmitida por ningún medio ni forma sin la autorización expresa de los titulares de los derechos correspondientes.

Los artículos incluidos en este número han sido elaborados y contratados por encargo de Zambon S.A.U., quien ha gestionado los derechos de explotación sobre los contenidos con los autores. Editorial Glosa publica este número en virtud de un acuerdo con Zambon S.A.U., actuando exclusivamente como editora de la colección «La opinión de los expertos».

Editorial Glosa tiene el máximo respeto por las opiniones de los autores, las cuales pueden no reflejar necesariamente los puntos de vista de la editorial ni de Zambon. Ni Editorial Glosa ni Zambon se hacen responsables de las posibles omisiones, inexactitudes, errores o de la vigencia de la información expresada en los textos. Dada la constante evolución del conocimiento científico y médico, se recomienda al lector contrastar los datos relativos a diagnósticos, tratamientos o dosificaciones.

índice

- 3 Síntomas psicológicos y conductuales en la enfermedad de Alzheimer: el reto más urgente**
Javier Olazarán Rodríguez
- 5 Síntomas psicológicos y conductuales asociados a deterioro cognitivo: taxonomía y manejo clínico**
Javier Olazarán Rodríguez
- 12 Desafíos en la práctica clínica: manejo farmacológico de los síntomas psicológicos y conductuales en la demencia avanzada**
Jesús M.ª López Arrieta
- 21 Beneficios de los inhibidores de la colinesterasa y de la memantina**
Guillermo García Ribas



Javier Olazarán Rodríguez

Servicio de Neurología.
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón. Madrid.
Unidad de Trastornos de la
Memoria. HM Hospitales. Madrid.
Dirección Científica. Fundación
Maria Wolff. Madrid.

editorial

Síntomas psicológicos y conductuales en la enfermedad de Alzheimer: el reto más urgente

Actualmente, 57 millones de personas (el 0,7 % de la población mundial) padecen Alzheimer u otra forma de demencia¹, siendo una de las principales causas de discapacidad y dependencia². Más allá de la pérdida de memoria y del deterioro en otras áreas cognitivas, estas personas presentan síntomas y signos no estrictamente cognitivos, tales como la apatía, la agresividad, la psicosis, la depresión, la ansiedad y la alteración del sueño, denominados *síntomas psicológicos y conductuales* (SPC) o *síntomas neuropsiquiátricos*. Estos síntomas pasan, a veces, desapercibidos; otras veces, son ignorados o, en el mejor de los casos, no son suficientemente tratados o atendidos³.

Los SPC agravan el deterioro cognitivo y funcional, producen sufrimiento en el paciente y en sus familiares e incrementan el coste global de la enfermedad^{4,5}.

Múltiples factores biológicos, psicológicos y sociales intervienen en la aparición de los SPC, dando lugar a una enorme variedad y riqueza semiológica que dificulta su conceptualización y su diagnóstico. Esta realidad, junto con la precariedad emocional, cognitiva y logística en la que a menudo se encuentran los afectados, explica la escasa atención que habitualmente reciben por parte de los servicios sanitarios y sociales.

Esta monografía tiene como objetivo entender la génesis de los SPC asociados a deterioro cognitivo, así como proponer modos de prevención, detección, diagnóstico y tratamiento. La tarea es compleja y delicada, pero necesaria y urgente. Deberán establecerse definiciones clínicas de trabajo, analizar posibles factores de riesgo o mediadores y ensayar tratamientos.

Lejos de caer en el desánimo, el clínico ha de abordar los SPC del paciente individual con curiosidad e imaginación, buscando, a través de la anamnesis y de la observación, los agentes implicados en el caso concreto, y proponiendo vías de solución o alivio. La perspectiva ha de ser global —es decir, biopsicosocial—, sin olvidar la dimensión personal, que trasciende todas las demás. Para comprender y manejar estos síntomas, no hay mejor herramienta que mirar al propio interior y al mundo que nos rodea desde la perspectiva del paciente («ponerse en sus zapatos»).

Los biomarcadores han llegado al mundo de las demencias y una fina tela de inteligencia artificial parece querer envolverlo todo. Sin embargo, el papel de los biomarcadores en este campo es por el momento muy limitado y el diagnóstico de los SPC será siempre clínico, es decir, básicamente, descriptivo y dialogante.

Dada la relativa sencillez y la eficacia de las vías de tratamiento más habituales (adaptación del entorno, estimulación cognitiva, educación y apoyo al cuidador), no parece atrevido afirmar que los SPC son, a día de hoy, la diana terapéutica más rentable en los procesos neurológicos crónicos asociados a deterioro cognitivo, tanto en lo que respecta al alivio de los síntomas, como al coste global de la enfermedad. Urge, por tanto, incrementar la inversión en investigación —principalmente, clínica— y en servicios psicosociales.

Y ya solo queda agradecer la excelente contribución de los autores y a Zambon, por la visión y el apoyo para llevar a cabo esta monografía. Quienes la hemos escrito esperamos sea útil para los pacientes y sus familiares.

Bibliografía

1. Wang R. Global burden of Alzheimer's disease and other dementias during 1990-2021: a global burden of disease and risk factors study 2021-based study. *Neuroepidemiology*. 2025;1-12.
2. GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):2133-61.
3. Lanctôt KL, Amatniek J, Ancoli-Israel S, Arnold SE, Ballard C, Cohen-Mansfield J, et al. Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: new treatment paradigms. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2017;3(3):440-9.
4. Murman DL, Chen Q, Powell MC, Kuo SB, Bradley CJ, Colenda CC. The incremental direct costs associated with behavioral symptoms in AD. *Neurology*. 2002;59(11):1721-9.
5. Peters ME, Schwartz S, Han D, Rabins PV, Steinberg M, Tschanz JT, et al. Neuropsychiatric symptoms as predictors of progression to severe Alzheimer's dementia and death: the Cache County Dementia Progression Study. *Am J Psychiatry*. 2015;172(5):460-5.



Javier Olazarán Rodríguez

Servicio de Neurología.
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón. Madrid.
Unidad de Trastornos de la
Memoria. HM Hospitales. Madrid.
Dirección Científica. Fundación
María Wolff. Madrid.

La opinión del neurólogo

Síntomas psicológicos y conductuales asociados a deterioro cognitivo: taxonomía y manejo clínico

Introducción

Con independencia de su origen, la pérdida o disfunción cognitiva se acompaña invariablemente de cambios en el modo individual de percibir, sentir, pensar o actuar. Si estos cambios son disfuncionales o desadaptativos, o si provocan un riesgo o sufrimiento significativo, se consideran síntomas que, en los pacientes con procesos neurológicos crónicos, se han denominado *síntomas neuropsiquiátricos*¹ o *síntomas psicológicos y conductuales de la demencia* (SPCD)². Para evitar confusión, se utilizará solo el segundo término, si bien, se incluirá también bajo esta etiqueta a los pacientes con deterioro cognitivo ligero, sin demencia.

Al contrario de lo que ocurre con los síntomas cognitivos secundarios a procesos neurodegenerativos, los SPCD no tienen un curso predecible^{3,4}. Ello es debido al papel determinante que a menudo

desempeñan los factores psicológicos y sociales sobre los factores biológicos (fig. 1). Si la topografía lesional es determinante, el síntoma tiene utilidad diagnóstica y mayor probabilidad de mejorar con tratamiento farmacológico (p. ej., trastorno de conducta del sueño REM). Si los factores psicológicos o sociales pesan más, la conceptualización y el diagnóstico son más difíciles y el abordaje ha de ser global (el ejemplo paradigmático es la agitación).

Clasificación de los síntomas psicológicos y conductuales asociados a deterioro cognitivo

Pueden distinguirse tres modos de aproximación al estudio de los SPCD: a) centrado en el síntoma (p. ej., agitación, agresividad, depresión o apatía), b) centrado en la patología (p. ej., enfermedad de Alzheimer) y c) detección, tipificación y evaluación de los SPCD en todo su alcance y diversidad.

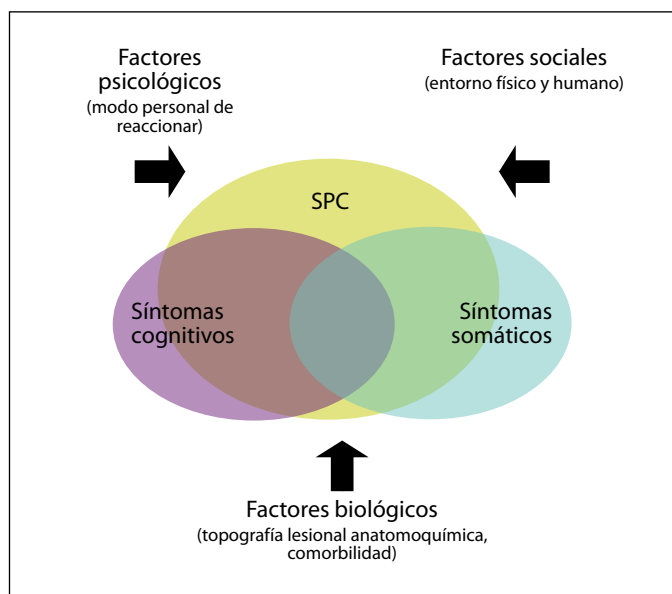


Figura 1. Modelo biopsicosocial de explicación de los síntomas psicológicos y conductuales en pacientes con procesos neurológicos asociados a deterioro cognitivo.

SPC: síntomas psicológicos y conductuales.

Cohen-Mansfield y Billig describieron y clasificaron las distintas formas de agitación observadas en los ancianos con demencia internados en residencias⁵ con objeto de detectar factores de riesgo, mediadores y desencadenantes que permitieran una mejor comprensión del síntoma y un tratamiento racional. Se definió la agitación como una actividad verbal, vocal o motora inapropiada que para un observador externo «no es debida a las necesidades o la confusión del individuo agitado». Conviene resaltar estos matices, que ofrecen elementos claves para la comprensión y el manejo de los SPCD. Por una parte, se separa el elemento reactivo del sintomático y, por otra, se introduce la idea de las «necesidades básicas», que deben ser detectadas y atendidas (o descartadas) antes de diagnosticar un SPCD.

La Escala de Patología Conductual en la Enfermedad de Alzheimer (BEHAVE-AD; del inglés, Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease), elaborada a partir de la revisión retrospectiva de historias clínicas, describe los SPCD asociados a la enfermedad de

Alzheimer en toda su diversidad (tabla 1)⁶. Cada síntoma se puntúa de 0 a 3, en función del contenido, la intensidad, la persistencia y la reacción emocional y conductual. Este tipo de gradación cualitativa es útil a la hora de calibrar el peso del sustrato biológico patológico, frente al reactivo o ambiental, y valorar, por tanto, la oportunidad de un tratamiento farmacológico, más allá del manejo psicosocial.

El Inventario Neuropsiquiátrico (NPI; del inglés, Neuropsychiatric Inventory) es una herramienta de clasificación y detección exhaustiva de SPCD diseñada para todas las causas y tipos de demencia (Cummings *et al.*, 1994)¹. Incluye una pregunta de cribado y un listado exhaustivo de ejemplos para cada uno de los 12 posibles síntomas (tabla 2), que se puntúan de 0 a 12 en función de la frecuencia y la gravedad. Al igual que el resto de las herramientas hasta aquí mencionadas, el NPI se administra mediante una entrevista estructurada a un informador. Por su amplitud, equilibrio y sensibilidad al cambio, el NPI se ha convertido en la herramienta más utilizada para la detección y evaluación de los SPCD, tanto en el ámbito de la asistencia como en el de la investigación.

Diagnóstico

El diagnóstico de los SPCD es clínico, basado en la anamnesis y en la observación. En ocasiones es preferible entrevistar por separado al paciente y al cuidador, si bien la interacción entre estos puede resultar reveladora. Debe indagarse acerca del modo de inicio del síntoma, el tiempo de evolución, el curso temporal, los posibles factores desencadenantes, las consecuencias y los elementos de alivio. Los antecedentes médicos y psiquiátricos no pueden obviarse, incluyendo la existencia de episodios previos similares y su tratamiento.

Antes de diagnosticar un SPCD, debe descartarse un síndrome confusional (o delirium), que, por definición, es debido a una causa médica sobrevenida (infección, iatrogenia, episodio cerebrovascular, etc.), habitualmente, distinta al proceso responsable

TABLA 1. Escala de patología conductual en la enfermedad de Alzheimer (BEHAVE-AD)

Síntomas	Ítems*
Ideas delirantes y paranoides	1. Ideas delirantes de robo («la gente me roba cosas») 2. Ideas delirantes de propiedad («esta no es mi casa») 3. Ideas delirantes de falsificación («este no es mi esposo/cuidador») 4. Ideas delirantes de abandono o institucionalización («me quieren abandonar») 5. Ideas delirantes de infidelidad («él anda con otra») 6. Otro tipo de paranoia o sospecha («quieren hacernos daño») 7. Otro tipo de idea delirante
Alucinaciones	8. Alucinaciones visuales (personas, bichos, objetos) 9. Alucinaciones auditivas (voces, ruidos) 10. Alucinaciones olfatorias 11. Alucinaciones hápticas (tacto, temperatura, dolor) 12. Otras alucinaciones
Actividad anómala	13. Caminar continuamente, huidas 14. Actividad sin propósito (abrir y cerrar cajones, meter y sacar ropa, tocarse, preguntas repetidas) 15. Actividad inapropiada (ocultar objetos, conducta sexual inapropiada)
Agresividad	16. Agresividad verbal (gritos, lenguaje soez, desprecios, insultos) 17. Amenaza o violencia física (hacia objetos, hacia sí mismo o hacia otros) 18. Otro tipo de agitación
Trastorno del ritmo sueño-vigilia	19. Trastornos del ritmo día-noche (despertares nocturnos, somnolencia diurna)
Trastorno afectivo	20. Llanto 21. Humor depresivo (anhedonia, verbalizaciones de pérdida, ser una carga, falta de esperanza o muerte)
Ansiedades y fobias	22. Ansiedad relacionada con eventos 23. Otras formas de ansiedad 24. Miedo a quedarse solo 25. Otras fobias
Repercusión global	26. Los síntomas 1-25 alteran la vida de la familia y/o son peligrosos para el paciente

*Cada ítem se puntúa de 0 a 3, en función de la intensidad, persistencia y reacción emocional y conductual. Por ejemplo, para el ítem 1: 0 = ausente, 1 = le esconden las cosas, 2 = personas entran en casa y le esconden o le roban las cosas, y 3 = escucha y habla con personas que entran en casa.

Reproducida con la autorización de P. Permyer.

© 2020 P. Permyer.

Tomada de: Cruz-Orduña I, Puente L, Fernández Y, Olazarán J. Síntomas psicológicos y conductuales en las demencias: clasificación, diagnóstico y prevención. *Kranion*. 2020;15(1):13-9.

TABLA 2. Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia: definiciones y pautas generales para su prevención

Síntoma*	Detección*	Manejo general
Delirio	El paciente tiene ideas que no son ciertas	Entorno familiar y tranquilo. Evitar los posibles desencadenantes (temas de conversación, televisión, espejos). Tener siempre en el mismo sitio los objetos personales (ropa, dinero, etc.). IACE
Alucinaciones	El paciente tiene visiones falsas, escucha voces, o parece ver, oír o sentir cosas que no se encuentran presentes	Entorno familiar y tranquilo, con buena iluminación. Corregir el déficit visual y auditivo. Evitar los cambios en la colocación y el exceso de objetos. IACE
Agresividad	Tiene períodos en que rehúsa cooperar, no acepta ayuda, o es difícil de manejar	Colocarse en la perspectiva de la persona con deterioro cognitivo para comprender su conducta. Respetar las costumbres premórbidas, en especial, los hábitos de higiene. Utilizar lenguaje verbal y no verbal, sencillo y amigable, siempre de frente. Evitar la sobreprotección. Simplificar o descomponer las actividades habituales para evitar el error y la frustración. Celebrar los logros. Nunca urgir ni forzar. Memantina
Depresión	Parece triste o deprimido, o dice estar triste, querer morir o ser una carga	Reestructuración cognitiva (en demencia ligera). Mantener valores, aficiones y redes sociales. Paseos al aire libre, música. Comida e higiene atractivas. Cuidar el sueño nocturno. Educar y apoyar al cuidador
Ansiedad	Está nervioso, preocupado o asustado sin motivo aparente, tiene miedo de estar solo	Entorno familiar y tranquilo. Evitar ruidos, cambios o eventos inesperados. Acudir a él con frecuencia para que sienta que está acompañado. Explicar con calma todo lo que se va a hacer, transmitiendo confianza
Hipertimia	Parece demasiado alegre o contento, sin motivo aparente	Evitar alimentos, estímulos y actividades excitantes. Evitar fármacos antidepresivos
Apatía	Ha perdido interés por el mundo que le rodea, por llevar a cabo actividades, se involucra menos, está indiferente	Programar actividades atractivas, fácilmente alcanzables, con significado personal. Establecer rutinas. Utilizar música, animales o recuerdos gratos del pasado. IACE
Desinhibición	Parece actuar impulsivamente, sin pensar, dice o hace cosas que pueden molestar o herir	Ejercicio físico y relaciones sociales, en un entorno familiar. Evitar fármacos noradrenérgicos o dopaminérgicos
Irritabilidad	Se muestra irritable o molesto, le cambia el estado de ánimo, está impaciente	No proponer tareas que no pueda alcanzar. Enseñar a aceptar y convivir con los déficits. Proporcionar apoyo emocional y tranquilidad

Continúa

TABLA 2. Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia: definiciones y pautas generales para su prevención (continuación)

Síntoma*	Detección*	Manejo general
Hiperactividad motora	Se pasea o hace cosas una y otra vez (abrir armarios y cajones, tocar o coger cosas, etc.)	Permitir paseos frecuentes, en entorno amplio y seguro, con supervisión. No detener ni contener la actividad motora, salvo en peligro de autolesión
Alteración del sueño	Tiene dificultad para dormir, se levanta por la noche, o está dormido por el día	Descartar dolor físico u otro síntoma psicológico o conductual (ansiedad, depresión, delirio) como causa. Actividad física por el día, buscar la exposición al sol matutino. Alimentación más copiosa por la mañana y suave por la tarde-noche. Evitar las siestas diurnas. Orinar antes de acostarse. Mantener horarios regulares de acostarse y levantarse. Usar el dormitorio solo para dormir, en un ambiente confortable y tranquilo
Alteración del apetito	Tiene cambios en el peso, hábitos o preferencias alimentarias	Establecer horarios regulares para las comidas. Comedor y alimentos atractivos, con agua fresca y, si lo desea, bebida alcohólica/café con moderación (no por la noche). Comer con seres queridos o con personas afines y mantener conversación. Evitar la polifarmacia

*Según el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI).

IACE: inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Adaptado de: Cruz-Orduña I, Puente L, Fernández Y, Olazarán J. Síntomas psicológicos y conductuales en las demencias: clasificación, diagnóstico y prevención. *Kranion*. 2020;15(1):13-9.

del deterioro cognitivo. Son signos de alarma la fiebre, el compromiso de las funciones vitales (hipotensión, taquicardia, alteración respiratoria, etc.), otros signos físicos (temblor, sudación, inquietud), las fluctuaciones en el nivel de alerta y la falta de coherencia conductual (respuestas impredecibles).

Abordaje terapéutico

El «tratamiento» más eficaz de los SPCD es su prevención, que se sustenta en tres pilares: a) detección y atención a la comorbilidad o iatrogenia (infecciones, dolor, fármacos sedantes, etc.); b) adaptación del entorno (evitación del error, uso de capacidades

residuales, simplificación de actividades de la vida diaria, solicitud verbal, etc.); y c) información, educación, asesoramiento y apoyo continuo al cuidador.

En las primeras fases del deterioro cognitivo, es útil cultivar aficiones personales y redes sociales, así como aplicar técnicas de reestructuración cognitiva que ayuden a afrontar el sentimiento de pérdida derivado de la enfermedad y a prevenir o aliviar síntomas como la ansiedad, la apatía o la depresión. Conforme avanza la enfermedad, cobran protagonismo otros modelos de comprensión/actuación (p. ej., reducción del umbral de estrés, necesidades básicas, o retrogénesis)⁷. En la tabla 2, se ofrecen pautas para prevenir, detectar y manejar los SPCD.

Tratamiento farmacológico específico

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) y la memantina retrasan el deterioro cognitivo en los pacientes con enfermedad de Alzheimer o demencia con cuerpos de Lewy y evitan o mitigan los SPCD, como se verá en esta misma monografía.

Las últimas décadas han contemplado un incremento en el uso de psicofármacos para el tratamiento de los SPCD, que contrasta con unos beneficios clínicos limitados y un alto riesgo de acontecimientos adversos⁸. Esta situación ha puesto en alerta a las administraciones y existe consenso entre los profesionales en cuanto al uso excesivo o inadecuado de los psicofármacos, reflejo de la carencia de alternativas o recursos psicosociales, o de un enfoque excesivamente medicalizado. En una buena práctica, un tratamiento farmacológico para los SPCD solo debería considerarse cuando la adaptación del entorno y las terapias no farmacológicas sean insuficientes y exista, además, un sufrimiento o riesgo significativo para el paciente o para quienes lo rodean.

Un grupo español de expertos ha validado una metodología que justifica el tratamiento farmacológico específico de los SPCD, sobre la base de un diagnóstico sindrómico neuropsiquiátrico⁹ (fig. 2).

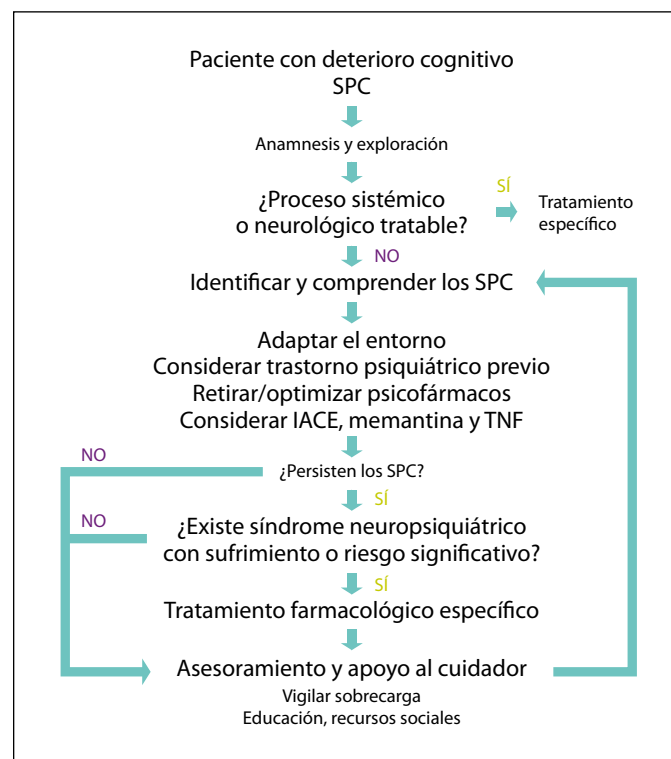


Figura 2. Manejo general de los síntomas psicológicos y conductuales asociados a deterioro cognitivo.

IACE: inhibidores de la acetilcolinesterasa; SPC: síntomas psicológicos y conductuales; TNF: terapias no farmacológicas.

Modificada de: Cruz-Orduña I, Puente-Andúes L, Tardío M, Rivera B, Fernández-Bullido Y, Olazarán J. Abordaje de la agitación en el anciano con demencia. FMC. 2021;28(10): 576-90.

Puntos clave

- Sobre un sustrato biológico patológico, los SPCD vienen habitualmente mediados o desencadenados por factores psicológicos y sociales, susceptibles de intervención o modificación.
- El diagnóstico de estos síntomas se basa en la anamnesis, la observación y el juicio clínico.
- El NPI posibilita una detección y evaluación amplia y sistemática de los SPCD.
- El mejor tratamiento de los SPCD es su prevención, basada en el manejo de la comorbilidad, la adaptación del entorno y el asesoramiento y apoyo continuo al cuidador; solo en casos excepcionales, se considerará el tratamiento con psicofármacos.

Bibliografía

1. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44(12):2308-14.
2. Finkel SI, Costa e Silva J, Cohen GD, Miller S, Sartorius N. Behavioral and psychological symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1998; 6(2):97-100.
3. Van der Linde RM, Denning T, Stephan BCM, Prina AM, Evans E, Brayne C. Longitudinal course of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2016;209(5):366-77.
4. Hope T, Keene J, Fairburn CG, Jacoby R, McShane R. Natural history of behavioural changes and psychiatric symptoms in Alzheimer's disease. A longitudinal study. *Br J Psychiatry*. 1999;174:39-44.
5. Cohen-Mansfield J, Billig N. Agitated behaviors in the elderly. I. A conceptual review. *J Am Geriatr Soc*. 1986;34(10):711-21.
6. Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E, Georgotas A. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry*. 1987;48 Suppl:9-15.
7. Reisberg B, Franssen EH, Souren LEM, Auer SR, Akram I, Kenowsky S. Evidence and mechanisms of retrogenesis in Alzheimer's and other dementias: management and treatment import. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2002;17(4):202-12.
8. Calvó-Perxas L, Turró-Garriga O, Aguirregomozcorta M, Bisbe J, Hernández E, López-Pousa S, et al.; Registry of Dementias of Girona Study Group (ReDeGi Study Group). Psychotropic drugs in patients with Alzheimer's disease: a longitudinal study by the Registry of Dementias of Girona (ReDeGi) in Catalonia, Spain. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(7):497-503.
9. Muñiz R, López-Álvarez J, Agüera-Ortiz L, Perea L, Olazarán J. Syndrome-based prescription to optimize psychotropics: are CHROME criteria a game changer? *Front Psychiatry*. 2021;12:662228.

Bibliografía recomendada

- Cabrero Montes EM, Herrerías Velilla C, Solano Benítez AJ, Ubis Díez E, Galindo Ortiz de Landázuri J. Conductas problemáticas. En: Kessel Sardiñas H, González Glaría B (coords.). *Guía de buena práctica clínica en geriatría. Demencia: de la enfermedad a la persona*. Madrid: Sociedad Española de Geriatria y Gerontología; s.f. p. 111-30.
- Cruz Orduña I, Puente L, Fernández Y, Olazarán J. Síntomas psicológicos y conductuales en las demencias: clasificación, diagnóstico y prevención. *Kranion*. 2020;15(1):13-9.
- Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ*. 2015;350:h369.
- Kitwood T. *Dementia reconsidered: the person comes first*. Milton Keynes: Open University Press; 1997.



Jesús M.ª López Arrieta

Geriatra. Hospital Universitario San Francisco de Asís. Madrid.
Coordinador del Grupo de Deterioro Cognitivo de la Sociedad Española de Medicina Geriátrica (SEMEG). Madrid.
Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ). Madrid.
Asesor médico. OXON Epidemiology. Madrid.

La opinión del geriatra

Desafíos en la práctica clínica: manejo farmacológico de los síntomas psicológicos y conductuales en la demencia avanzada

Introducción

El manejo de los síntomas neuropsiquiátricos o psicológicos y conductuales de la demencia (SPCD) en la enfermedad de Alzheimer (EA) avanzada representa uno de los retos más complejos en la práctica geriátrica actual. Estos síntomas —que incluyen, entre otros, agitación, agresividad, apatía, delirios y trastornos del sueño— no son meras complicaciones de la enfermedad, sino expresiones de un cerebro que lucha por mantener su conexión con la realidad. Además de su carga clínica, los SPCD reflejan una interacción compleja entre daño neurobiológico —síntomas primarios— y factores ambientales o funcionales —síntomas secundarios—. Esta distinción puede guiar mejor la elección de tratamientos adecuados.

Nuestro desafío terapéutico radica en aliviar estos síntomas sin sacrificar la seguridad ni la calidad de vida de estos pacientes especialmente vulnerables.

El enfoque farmacológico debe ser cauteloso y basado en pruebas científicas y datos observables, considerando que los pacientes con demencia avanzada presentan una mayor susceptibilidad a los efectos adversos de los psicofármacos, incluyendo un aumento del riesgo de caídas, de deterioro cognitivo acelerado y de mortalidad (tabla 1). Además, la presencia habitual de polifarmacia y comorbilidad exige una revisión constante de la relación beneficio-riesgo de cada intervención.

TABLA 1. Efectos terapéuticos beneficiosos y iatrogénicos de los psicofármacos más prescritos en los síntomas psicológicos y conductuales en la demencia

Fármaco	Delirios/ alucinaciones	Ansiedad	Depresión	Agitación	Somnolencia	Parkinsonismo	Aumento de peso	Hipotensión ortostática	Prolongación del intervalo QT	Otros efectos adversos
Ansiolíticos (BZD)		+++			+++	0	0	0	0	Adicción, reacción paradójica, caídas ++
Hipnóticos (no BZD)		0	0		+++	0	0	0	0	Adicción, reacción paradójica, caídas ++
ATC		+	+++		++	0	+ / +++	+ / +++	++	Delirio +++
ISRS	ND	++	+++	++	±	0	±	0	++	Hiponatremia ++
ISRN	ND	+	+++	---	±	0	0	0	0	Hipertensión +
Trazodona	0	+++	+	++	+++	0	±	++	+	Priapismo ±
Mirtazapina	0	+++	+++	+	+++	0	++	++	++	
Haloperidol	++	+	0	++	-	+++	++	0	+++	
Risperidona	+++	+	+	+++	-	++	++	+	+	
Quetiapina	+	+++	+	+++	+++	+	++	++	+	
Olanzapina	++	+	+	++	+	+	+++	+	+	
Antihistamínicos	0	++	0	+	++	0	+	+	+	Caídas ++
Memantina	+	0	0	+	+	0	0	0	0	

Notas aclaratorias: + = eficacia/riesgo leves; ++ = eficacia/riesgo moderados; +++ = eficacia/riesgo claros; ± = efecto incierto; 0 = sin efecto; - = efecto opuesto al esperado leve; --- = efecto opuesto al esperado moderado; : peligro para la salud. En azul: efecto terapéutico. En rojo: efecto no deseado.

ATC: antidepresivos tricíclicos; BZD: benzodiazepinas; ISRN: inhibidores selectivos de la recaptación de la noradrenalina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina; ND: no hay datos.

Modificada de: Mercier C, Rollason V, Eshmaewy M, Mendes A, Frisoni GB. The treatment of behavioural and psychological symptoms in dementia: pragmatic recommendations. Psychogeriatrics. 2024;24(4):968-82.

Fármacos más apropiados en los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia

El posible efecto beneficioso de los inhibidores de la colinesterasa y la memantina sobre síntomas como la apatía, la irritabilidad o la agitación leve se aborda en otro artículo de esta monografía. Suelen utilizarse en fases leves o moderadas de la enfermedad, y tienen un perfil de seguridad favorable. Cuando estos tratamientos no son suficientes, o los síntomas predominantes exigen un abordaje más específico, podemos recurrir a fármacos dirigidos a aliviar manifestaciones concretas como el dolor, la depresión o los estados psicóticos. A continuación, se revisan las principales alternativas según el tipo de síntoma predominante.

Analgésicos

El dolor puede ser causa de alguno de los síntomas neuropsiquiátricos de personas con demencia. Un estudio aleatorizado utilizó un enfoque sistemático para la evaluación del dolor y el tratamiento farmacológico en 352 pacientes con trastornos conductuales y demencia, que confirmó que el paracetamol, la morfina en dosis bajas, los parches de buprenorfina y la pregabalina, después de ocho semanas, redujeron los síntomas neuropsiquiátricos —especialmente, la agitación—, sin afectar a la cognición ni a las actividades básicas cotidianas.

Antidepresivos

Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) —en particular, el citalopram, en dosis de 10 a 30 mg al día— son útiles para controlar la agitación en pacientes con EA, ya que los síntomas suelen estar provocados por un trastorno del estado de ánimo que se expresa con dificultad. Como alternativa, la trazodona, en dosis inicial de 50 mg antes de acostarse, se tolera bien y se utiliza a menudo para conciliar el sueño en pacientes con demencia.

La selección del antidepresivo debería considerar el perfil de neurotransmisores implicado; así, la sertralina o el citalopram

ofrecen mejor tolerabilidad en ancianos con riesgo cardiovascular, mientras que la trazodona puede ser preferible si coexiste insomnio o ansiedad nocturna.

Antipsicóticos

Los SPCD comparten algunas vías neurotransmisoras con los trastornos psiquiátricos clásicos, pero su expresión clínica y contexto fisiopatológico son distintos. En la demencia, estos síntomas pueden surgir como resultado de alteraciones estructurales y funcionales difusas en circuitos dopaminérgicos, serotoninérgicos o colinérgicos, reflejando un daño cerebral progresivo más que una enfermedad psiquiátrica primaria. Esta diferencia justifica un enfoque terapéutico específico, centrado en el perfil neuroquímico y funcional del síntoma. Los antipsicóticos deben utilizarse con cautela y solo cuando los síntomas son graves o representan un riesgo para el paciente o su entorno. La risperidona es el único antipsicótico aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos específicamente para la EA, aunque su uso debe ser limitado en duración y cuidadosamente monitorizado. El haloperidol, por su parte, tiene utilidad en contextos hospitalarios, especialmente, en casos agudos de delirium, donde su acción incisiva resulta útil en presencia de alucinaciones, delirios o conducta inadecuada. Otros antipsicóticos como la olanzapina, la ziprasidona y el aripiprazol se emplean en situaciones seleccionadas, aunque con menos estudios que los avalen en esta población. La quetiapina destaca por su perfil sedante y mejor tolerancia en pacientes con agitación, insomnio o trastornos del ánimo, a diferencia de la risperidona y el haloperidol, que se consideran neurolépticos más incisivos y con mayor riesgo de efectos extrapiramidales.

Fármacos que se deben evitar

Las benzodiacepinas, aunque de uso frecuente, se asocian a un mayor riesgo de caídas, sedación excesiva, deterioro cognitivo, delirio y dependencia, por lo que su uso debe limitarse a situaciones muy puntuales y durante períodos breves. Asimismo, los

antipsicóticos de primera generación, como el haloperidol en régimen ambulatorio o a largo plazo, presentan un riesgo elevado de efectos extrapiramidales, sedación, hipotensión y prolongación del intervalo QT, además de estar asociados a un incremento en la mortalidad en pacientes con demencia. Otros fármacos que deben evitarse incluyen los que tienen efectos anticolinérgicos como los antidepresivos tricíclicos, determinados antipsicóticos como la olanzapina o la clozapina, antihistamínicos de primera generación (difenhidramina), antiespasmódicos como los fármacos para la vejiga hiperactiva (oxibutinina) o antieméticos como la metoclopramida.

Tratamiento farmacológico según los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia

Agitación y agresividad

Los antipsicóticos atípicos continúan siendo la principal herramienta farmacológica para el manejo de la agitación y agresividad marcada en pacientes con demencia avanzada. Las pruebas científicas muestran que los antipsicóticos atípicos, risperidona, quetiapina y aripiprazol siguen siendo los más eficaces y seguros, si bien, deben reservarse para cuadros agudos y emplearse en la dosis eficaz mínima, con vigilancia estrecha. La risperidona en dosis bajas (0,25-1 mg/día) o la quetiapina (12,5-100 mg/día) pueden ser efectivas en crisis agudas con riesgo de autolesión o agresión. Sin embargo, su uso no debe generalizarse, por el aumento de la mortalidad y la mayor incidencia de acontecimientos cerebrovasculares. En la práctica clínica, hemos aprendido a emplearlos con extrema cautela, limitando su uso a períodos breves de no más de cuatro semanas, y revaluando constantemente su necesidad.

Las alternativas farmacológicas han ido ganando terreno en los últimos años. Los ISRS —particularmente, la sertralina en dosis de 25 a 50 mg/día— han demostrado utilidad en cuadros de agitación no psicótica. Para los trastornos del sueño asociados,

la trazodona en dosis nocturnas de 50 a 100 mg suele ofrecer un perfil de seguridad más favorable que los antipsicóticos sedantes. Recientemente, combinaciones como la de dextrometorfano/quinidina (20/10 mg cada 12 horas) están mostrando resultados prometedores, al actuar sobre el sistema glutamatérgico sin los efectos metabólicos de los antipsicóticos tradicionales.

Delirios y alucinaciones

Conviene distinguir entre los SPCD crónicos y los cuadros agudos de delirium. Mientras que los primeros requieren un manejo escalonado y frecuentemente prolongado, el delirium exige una identificación y tratamiento inmediatos de sus causas subyacentes. En estos casos agudos, puede ser necesario el haloperidol en dosis bajas de 0,5 a 2 mg (de 5 a 20 gotas), pero siempre con una revaluación constante. En ambas situaciones, la estrategia terapéutica se basa en los antipsicóticos atípicos, especialmente, los de perfil más incisivo —con mayor afinidad por receptores dopaminérgicos y efecto predominante sobre los síntomas psicóticos o la agresividad extrema— que sedante. La quetiapina, con mayor efecto ansiolítico y tranquilizante, es más adecuada en cuadros de agitación no psicótica o insomnio.

Conviene recordar que el diagnóstico diferencial entre la EA y la demencia con cuerpos de Lewy se basa, entre otros criterios, en el agravamiento de los síntomas psicóticos con estos fármacos. Por tanto, si empeoran los SPCD, podemos estar en presencia de un efecto paradójico del fármaco o de una patología diferente a la supuesta.

La pimavanserina, un modulador serotoninérgico 5-HT_{2A} ya disponible para la psicosis en la enfermedad de Parkinson, se está estudiado para su uso en la EA. Su mecanismo de acción único, sin bloqueo dopaminérgico, podría ofrecer ventajas en términos de seguridad, particularmente, en pacientes con demencia con cuerpos de Lewy, quienes son especialmente sensibles a los efectos extrapiramidales de los antipsicóticos tradicionales.

Ansiedad y depresión

Existen pocos estudios que orienten sobre la selección de un medicamento antidepresivo para tratar la depresión en pacientes con demencia. La sertralina, comenzando con una dosis de 25 mg, y el citalopram son los más prescritos en este contexto. El citalopram también puede mejorar los síntomas psicóticos y otros síntomas conductuales, y puede ser especialmente útil si la depresión es un factor que probablemente contribuye a otros SPCD, o si no se puede descartar la depresión como factor contribuyente cuando no hay otras causas aparentes. La dosis de citalopram no debe superar los 20 mg diarios en pacientes de edad avanzada. La fluoxetina, por su semivida larga, y la paroxetina, por ser el ISRS más anticolinérgico, deben evitarse.

Los antidepresivos atípicos, como la venlafaxina y el bupropión, también pueden ser eficaces, pero no se han estudiado en profundidad en el caso de la EA. En un ensayo aleatorizado con 219 pacientes con depresión y EA, la mirtazapina no fue más eficaz que el placebo tras 13 o 39 semanas de tratamiento en la depresión, ni en la ansiedad tras 12 semanas del estudio SYMBAD.

Deambulación errática

El tratamiento farmacológico no es un tratamiento causal, y disminuye la movilidad a base de dificultarla, produciendo torpeza motora, por lo que existe riesgo de caídas y de fracturas subsiguientes. Sin embargo, si la acatisia es secundaria a otros SPCD que pueden responder a tratamiento farmacológico, como los delirios y las alucinaciones, sí está indicado su manejo con psicofármacos específicos.

Apatía

La apatía suele ser refractaria a los antidepresivos tradicionales. Estudios recientes han ensayado el uso de estimulantes como el metilfenidato en dosis bajas (de 5 a 10 mg diarios), con resultados modestos, pero alentadores, en algunos pacientes seleccionados.

La oxitocina intranasal ha mostrado potencial para modular los circuitos de recompensa cerebrales en la demencia frontotemporal, y podría convertirse en una opción válida en un futuro próximo en pacientes con EA.

Trastornos del sueño

Los trastornos del ritmo circadiano son casi universales en la demencia avanzada. La melatonina en dosis de 2 a 5 mg al acostarse sigue siendo la intervención más segura, aunque su eficacia es menos que moderada. La trazodona ofrece también un perfil seguro en el insomnio y es, probablemente, el medicamento que esté en primera línea en nuestro país, en dosis de 50 a 100 mg al acostarse. La mirtazapina es útil en pacientes con síntomas depresivos e insomnio.

A pesar de todas las precauciones y advertencias, es habitual que los pacientes acudan a la consulta del geriatra ya tratados con benzodiacepinas —especialmente, lorazepam o lormetazepam en dosis de 1 mg al acostarse— y es arduo conseguir que el paciente acepte su retirada por el miedo a recaer.

Los agonistas de los receptores de orexina, como el suvorexant en dosis nocturna de 10 a 20 mg, representan una alternativa interesante, por su menor riesgo de efectos residuales diurnos en comparación con las benzodiacepinas. Sin embargo, la experiencia con estos fármacos en la población geriátrica con demencia avanzada sigue siendo limitada.

Impulsividad y conducta sexual anómala

Estos trastornos han sido poco estudiados. Los datos disponibles provienen casi exclusivamente de varones y se basan, principalmente, en series de casos o informes aislados. Diversos psicofármacos han mostrado cierta eficacia en el tratamiento de este síntoma, incluidos los antidepresivos, los antipsicóticos y la gabapentina.

Ante la ausencia de ensayos clínicos controlados, el tratamiento debe considerarse empírico. Como primera medida, se recomiendan las intervenciones no farmacológicas, tales como la distracción y la evitación de estímulos desencadenantes. Si estas estrategias resultan insuficientes, puede considerarse el uso de medicación.

Situaciones especiales

El contexto como factor determinante

El lugar donde se desarrolla la atención marca diferencias fundamentales en nuestra estrategia terapéutica. En el ámbito domiciliario, donde los cuidadores familiares son nuestra primera línea de intervención, priorizamos fármacos con amplios márgenes de seguridad y evitamos aquellos que puedan predisponer a caídas o deterioro cognitivo acelerado. La sobrecarga emocional y física del cuidador, sumada a la menor supervisión clínica, puede derivar en un uso crónico y no siempre justificado de psicofármacos.

En las residencias geriátricas, donde los síntomas suelen presentarse con mayor gravedad, los antipsicóticos se emplean con mayor frecuencia, pero no sin estrictos protocolos de monitorización.

En el entorno hospitalario, el riesgo de delirium nos obliga a ser especialmente prudentes. Cualquier cambio conductual debe considerarse un posible delirium hasta descartarse una causa médica subyacente, antes de atribuir los síntomas a la enfermedad de base.

Polifarmacia

Entre el 60 y el 80 % de las personas mayores con demencia reciben cinco o más medicamentos de forma habitual. En los residentes con demencia, estos porcentajes son de más del 90 %, y una proporción significativa son medicamentos inapropiados, es

decir, de eficacia dudosa, o con un potencial iatrogénico inaceptable o están duplicados.

La acumulación de fármacos con efectos sedantes, anticolinérgicos o con riesgo de interacción puede conducir a un deterioro funcional, caídas, delirio y empeoramiento cognitivo. Es fundamental la revisión periódica de la medicación, priorizando la desprescripción cuando los beneficios no superan los riesgos. En geriatría, menos suele ser más, y evitar el uso indiscriminado de psicofármacos forma parte esencial de una atención centrada en la persona, segura y basada en los resultados de la investigación.

Fármacos en investigación

La línea de desarrollo de nuevos fármacos para los SPCD presenta moléculas innovadoras que podrían transformar nuestro arsenal terapéutico en los próximos años. Estos compuestos, en distintas fases de desarrollo, ofrecen mecanismos de acción novedosos y perfiles de seguridad potencialmente más favorables que las opciones actuales (tabla 2).

En fase III, se encuentra el AXS-05 (combinación de dextrometorfano y bupropión), que ya cuenta con la aprobación de la FDA para la depresión mayor y ha sido designada terapia innovadora para la agitación en la EA tras haber mostrado resultados alentadores en el estudio ACCORD-2.

La oxitocina intranasal es capaz de modular los circuitos de recompensa cerebrales y podría ofrecer beneficios en pacientes con apatía grave, un síntoma particularmente difícil de tratar con las opciones farmacológicas actuales.

En fases más tempranas de desarrollo, se hallan compuestos como el NMRA-323511 (antagonista de los receptores de la vasopresina V_{1a}) y la psilocibina en microdosis, que están siendo evaluados para los síntomas específicos como la agresividad y la depresión asociadas a la demencia. Estos enfoques innovadores

TABLA 2. Fármacos en desarrollo para el tratamiento sintomático de los síntomas psicológicos y conductuales asociados a la demencia en la enfermedad de Alzheimer

Fármaco/ combinación	Mecanismo de acción principal	Fase de investigación	Indicaciones/ síntomas	Resultados claves hasta la fecha
ACP-204	Antagonista inverso de los receptores serotoninérgicos 5-HT _{2A}	Fase III	Psicosis	Derivado de la pimavanserina; busca menor prolongación del intervalo QT
AVP-786	Dextrometorfano + quinidina	Fase III	Agitación	No superior al placebo en el CMAI; más caídas
AXS-05	Dextrometorfano + bupropión	Fase III	Agitación	Eficacia en la prevención de recaídas; seguridad favorable
Citalopram/ escitalopram	ISRS	Uso fuera de indicación	Agitación/ psicosis	Mejora de los síntomas, pero con efectos adversos (en el intervalo QT y en la cognición)
Brexpiprazol	Antagonista parcial de los receptores dopaminérgicos D ₂ y serotoninérgicos 5-HT _{1A}	Aprobado (2023)	Agitación (FDA)	Efectividad demostrada; aprobado en EE. UU.
Masupirdina (SUVN-502)	Antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT ₆	Fase III	Agitación	En curso (subgrupo positivo en fase II)
Nabilona	Agonista parcial de los receptores cannabinoides CB ₁ /CB ₂	Fase III	Agitación avanzada	Resultados previos mixtos; estudio canadiense en curso
KarXT (xanomelina + tropio)	Activador de los receptores muscarínicos M ₁ /M ₄	Fase III	Psicosis moderada o grave	Estudio ADEPT-4 hasta 2026
Cannabidiol	Modulación cannabinoide sin efecto psicoactivo	Fase II	Agitación/ agresión	Resultados preliminares positivos en Israel
BXCL501	Agonista de los receptores adrenérgicos α _{2A} (dexmedetomidina)	Fase III	Agitación aguda	Resultados positivos en el estudio Tranquility II
IGC-AD1	THC + melatonina (oral)	Fase II/III	Agitación moderada o grave	Estudio CALMA en curso hasta 2030
ITI-1284 (deulumateperona)	Antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT _{2A}	Fase III	Agitación	En curso, 320 pacientes
Emraclidina	Agonista selectivo de los receptores muscarínicos M ₄	Fase I	Seguridad y tolerabilidad	Estudios iniciales

Continúa

TABLA 2. Fármacos en desarrollo para el tratamiento sintomático de los síntomas psicológicos y conductuales asociados a la demencia en la enfermedad de Alzheimer (continuación)

Fármaco/ combinación	Mecanismo de acción principal	Fase de investigación	Indicaciones/ síntomas	Resultados claves hasta la fecha
LY03017/LY03020	No especificado (formulaciones nuevas)	Fase I	Estudios en población sana	Sin resultados aún
NMRA-323511	Antagonista de los receptores de la vasopresina V _{1a}	Fase I/II	Agitación	Evaluación en mayores sanos y con EA
Psilocibina	Agonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT _{2A}	Fase I	Depresión + deterioro cognitivo	En estudio

CMAI: Cohen-Mansfield Agitation Inventory; EA: enfermedad de Alzheimer; FDA: Food and Drug Administration; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina; THC: tetrahidrocannabinol.

buscan modular sistemas neurotransmisores de manera más fisiológica, evitando los efectos adversos metabólicos y cognitivos de los tratamientos actuales.

El cannabidiol (CBD) purificado para la agitación en la EA muestra mejorías significativas en las puntuaciones del Neuropsychiatric Inventory (NPI), lo que sugiere que la modulación del sistema endocannabinóide podría ser una vía terapéutica válida.

Consideraciones finales

El manejo farmacológico de los SPCD en la demencia avanzada requiere un equilibrio delicado entre eficacia y seguridad. Una clasificación clínica de los SPCD como síntomas primarios o secundarios, fundamentada en su fisiopatología y contexto, puede ayudar a reducir la prescripción inadecuada y guiar decisiones más racionales, combinando siempre fármacos con intervenciones no farmacológicas estructuradas.

La individualización del tratamiento, la reevaluación periódica de la necesidad de cada fármaco y la integración de estrategias

no farmacológicas siguen siendo los pilares básicos del manejo de los SPCD. Como profesionales, nuestro compromiso va más allá del control sintomático; se trata de preservar la dignidad y calidad de vida de quienes confían en nuestro cuidado.

Puntos clave

- El manejo farmacológico de las conductas inapropiadas en la EA avanzada debe personalizarse, minimizando el uso de psicofármacos y priorizando la seguridad.
- La polifarmacia y las interacciones son frecuentes en este estadio de demencia y requieren una revisión sistemática, especialmente, al iniciar el tratamiento con antipsicóticos o ansiolíticos.
- La toma de decisiones compartida y la carga del cuidador varían entre el entorno domiciliario y el de las residencias geriátricas, condicionando la estrategia terapéutica de los SPCD.
- El futuro promete tratamientos más específicos y seguros para estos síntomas complejos.

Bibliografía recomendada

Coin A, Brew-Girard E, Tracey E, Frisardi V, Piccione F, Muraro C, et al. Management of behavioural and psychological symptoms of dementia: a pragmatic scoping review of European guidelines and literature. *Eur Geriatr Med.* 2025;16(3):753-70.

Cummings J, Lanctot K, Grossberg G, Ballard C. Progress in pharmacologic management of neuropsychiatric syndromes in neurodegenerative disorders: a review. *JAMA Neurol.* 2024;81(6):645-53.

Cummings JL, Zhou Y, Lee G, Zhong K, Fonseca J, Leisgang-Osse AM, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2025. *Alzheimers Dement (N Y).* 2025;11(2):e70098.

Mercier C, Rollason V, Eshmauey M, Mendes A, Frisoni GB. The treatment of behavioural and psychological symptoms in dementia: pragmatic recommendations. *Psychogeriatrics.* 2024;24(4):968-82.



Guillermo García Ribas

Unidad de Enfermedades
Neurodegenerativas.
Servicio de Neurología.
Hospital Universitario Ramón
y Cajal, Madrid.

La opinión del neurólogo

Beneficios de los inhibidores de la colinesterasa y de la memantina

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) altera profundamente la corteza y el resto de la corteza asociativa cerebral, causando de forma lenta, pero hasta ahora inexorable, una disfunción cognitiva, conductual y de coordinación de tal intensidad que genera una dependencia funcional. A este síndrome de disfunción cortical que afecta a la actividad global de una persona, se le denomina *demencia*¹.

Los inhibidores de las acetilcolinesterasas (IACE) centrales y el bloqueante parcial de los canales NMDA (N-metil-D-aspartato) glutamatérgicos memantina constituyen la base del tratamiento farmacológico de la demencia de tipo Alzheimer (DTA) desde las fases más leves hasta las más avanzadas. La DTA es la forma de presentación clínica más frecuente de la EA (aproximadamente un 75 % de los casos). Afecta inicialmente a las estructuras asociativas límbicas e hipocámpicas y se caracteriza por una marcada alteración de la memoria episódica (memoria hipocámpica), apatía, labilidad emocional-irritabilidad, anosognosia y déficits de nominación. Este cuadro clínico no es exclusivo de la EA, y

otras enfermedades —por lo general, degenerativas— pueden tener unas manifestaciones clínicas similares². Otros cuadros clínicos se asocian a la anatomía patológica de la EA, como la afasia progresiva primaria (sobre todo, si hay disnomia y logopenia), la atrofia cortical posterior, el síndrome corticobasal y la variante conductual de la demencia frontotemporal, de la que se estima que un 10-15 % es debida a EA. Los ensayos clínicos en la EA han incluido exclusivamente pacientes con sintomatología de DTA. Recientemente, con los nuevos biomarcadores diagnósticos para la EA, se reevaluaron pacientes incluidos en los primeros ensayos clínicos farmacológicos y se ha estimado que alrededor de un 25 % de los pacientes incluidos no tenían EA³. Los ensayos clínicos excluyeron sistemáticamente los fenotipos no amnésicos, en los que sería muy interesante evaluar las terapias, ya que las alteraciones cognitivas son más focales, suelen ser pacientes más jóvenes, con un curso evolutivo más progresivo y suelen tener mayores alteraciones conductuales (depresión en las afasias progresivas primarias y síndromes corticobasales, agitación-agresividad en la atrofia cortical posterior y desinhibición-compulsión en la frontotemporal)⁴.

No hay acuerdo en un nombre que agrupe a las dos clases terapéuticas utilizadas específicamente en la EA (IACE y memantina). Se ha propuesto el de *tratamiento farmacológico específico de la EA*, que usaré en este artículo abreviado como TFEA. Parece más apropiado que los términos *fármacos anti-Alzheimer* o *antidemencia* o *tratamientos sintomáticos para la EA*. Los términos «anti-» me parecen desproporcionados en su atribución, y el último me parece también inadecuado porque

no está aclarado que el efecto de estos fármacos sea solamente sintomático⁵.

Las indicaciones terapéuticas de los fármacos no son universales y, en el caso de los TFEA, sus indicaciones difieren —en algunos casos, sensiblemente— entre las distintas regiones del mundo. En la tabla 1, se presentan las indicaciones autorizadas en distintas partes del mundo de los TFEA.

Tabla 1. Indicaciones autorizadas de los tratamientos farmacológicos específicos de la enfermedad de Alzheimer (TFEA) por las tres agencias reguladoras más importantes

	DONEPEZILO	RIVASTIGMINA	GALANTAMINA	MEMANTINA
	Tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer leve o moderadamente grave			Tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada o grave
EUROPA (EMA)		CÁPSULAS: tratamiento sintomático de la demencia leve o moderadamente grave en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática		
EE.UU. (FDA)	Tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer leve, moderada y grave: • Leve o moderada: 5 o 10 mg/día • Moderada o grave: 10 o 23 mg/día	CÁPSULAS: tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer leve o moderada PARCHE: también para la demencia de tipo Alzheimer grave y para la demencia leve o moderada asociada a la enfermedad de Parkinson	Tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer leve o moderada	Tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer moderada o grave
JAPÓN (PMDA)	• Enlentecer la progresión de los síntomas de demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer • Enlentecer la progresión de los síntomas de la demencia con cuerpos de Lewy	Controlar la progresión de los síntomas de la demencia en la demencia de tipo Alzheimer leve y moderada		Controlar la progresión de los síntomas de la demencia en la demencia de tipo Alzheimer moderada y grave

Traducido al español por el autor de los documentos disponibles en: <https://www.fda.gov/drugs> (FDA); <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/drugs/0003.html> (PMDA) y <https://www.ema.europa.eu/en/medicines> (EMA).
EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.

Efectos de los fármacos específicos para la enfermedad de Alzheimer sobre la conducta

Para la autorización de un TFEA, las autoridades sanitarias requieren ensayos clínicos que muestren diferencias significativas con respecto al placebo en objetivos primarios cognitivos y funcionales⁶. La evaluación de los síntomas psicológicos y conductuales asociados a la demencia (SPCD) no es obligatoria, por lo que los ensayos clínicos —sobre todo, los iniciales— no se diseñaron para observar las diferencias con el placebo en este apartado. La evaluación conductual se realizó en la mayoría de los ensayos por la escala NPI (del inglés, Neuropsychiatric Inventory), un cuestionario semiestructurado y cualitativo que detecta la presencia e intensidad de los SPCD, con una puntuación única final (rango de 0-120 y punto de corte sugerido >24). En los primeros ensayos clínicos, se observaron efectos positivos de los cuatro TFEA, aunque no tan consistentes como los observados en las escalas cognitivas⁷. De todas formas, la evaluación de los efectos conductuales en los ensayos clínicos tiene muchas limitaciones metodológicas y sesgos, que hacen que frecuentemente los fármacos ensayados arrojen resultados negativos. De hecho, solamente dos fármacos, la risperidona y el brexpiprazol, están autorizados (no universalmente) para el tratamiento sintomático de algunos SPCD.

Además de los ensayos clínicos aleatorizados, se puede evaluar el uso y la efectividad en la conducta mediante estudios de cohortes o de uso de fármacos. En este sentido, un estudio de cohortes con datos de más de 17 000 pacientes evaluó el uso de TFEA y el inicio de medicaciones psicotrópicas⁸. Se evidenció que los pacientes tratados con TFEA presentaban un riesgo significativamente menor de iniciar una medicación ansiolítica o antipsicótica, particularmente, en dosis altas.

El objetivo del tratamiento farmacológico de la EA es el de proporcionar los máximos beneficios y calidad de vida en todos los estadios de la enfermedad o, al menos, hasta que la dependencia del paciente sea muy avanzada⁹, por lo que los TFEA deberían

ser iniciados y mantenidos en el tiempo. En un estudio de análisis de prescripciones realizado en nuestro país¹⁰, tanto las dosis medias como los cambios entre IACE y la terapia combinada fueron frecuentes.

En otras demencias, es poca la evidencia positiva del tratamiento con TFEA de forma aguda para el control de conductas disruptivas. Se realizó un ensayo en la demencia con cuerpos de Lewy (DLB; del inglés, *dementia with Lewy bodies*), mostrando que el tratamiento con rivastigmina en cápsulas disminuía significativa y precozmente las alucinaciones en pacientes con DLB¹¹. Esta respuesta puede ser explicada en parte porque los pacientes con DLB tienen un déficit colinérgico central mayor que los pacientes con DTA. También hay datos de otro pequeño ensayo terapéutico con 24 pacientes con DLB y recidiva de SPCD mientras estaban en tratamiento con donepezilo en dosis de 5 mg/día. El incremento a la dosis de 10 mg/día produjo una reducción de los síntomas conductuales, sobre todo, en la agitación y delirios¹², reforzando la importancia de llegar a la dosis terapéutica máxima tolerable en los pacientes con demencia. En la demencia frontotemporal, los resultados de los cuatro TFEA han sido negativos tanto en aspectos cognitivos como conductuales.

Efectos de la combinación de anticolinesterásicos-memantina en la conducta

La combinación de TFEA (IACE + memantina) se ha explorado en siete ensayos clínicos y unos 10 estudios, según han identificado varios metanálisis realizados. El resultado general es que las tendencias son más favorables a la combinación, aunque no en todos los ensayos y, sobre todo, los aspectos cognitivos son los más sensibles en pacientes con DTA moderada¹³.

La combinación más utilizada y ensayada ha sido la de donepezilo y memantina y, en un ensayo, el objetivo primario del estudio fueron los aspectos conductuales. En este ensayo¹⁴, la combinación específica de donepezilo y memantina durante seis meses mantuvo las puntuaciones basales en el NPI, mientras que

empeoraron 1,7 puntos en el grupo de control (nivel de significación estadística [p] = 0,002). Las mayores diferencias se observaron en agitación, irritabilidad y conducta alimentaria. La combinación no solo disminuyó la agresividad-agitación en los pacientes con puntuaciones elevadas al inicio del ensayo, sino que retrasó su aparición con respecto al grupo del placebo en los pacientes que no tenían agitación inicial. Este retraso en la aparición de alteraciones disruptivas de la conducta se ha observado en otros estudios y seguimientos a más largo plazo¹⁵. Este aspecto es interesante tenerlo en cuenta cuando se está prescribiendo un tratamiento en las fases más iniciales de la demencia. Tenemos que pensar en que la evolución va a conllevar, en la mayoría de los casos, una alteración conductual, que puede ser retrasada utilizando más precozmente la combinación IACE-memantina.

La ayuda al control de los SPCD una vez hayan aparecido se analizó en un estudio retrospectivo de 240 pacientes con trastornos de conducta y deterioro progresivo mientras recibían tratamiento anticolinesterásico. Se añadió memantina en dosis de 20 mg/día cuando los SPCD ya habían emergido¹⁶. El 80 % de los tratados experimentó una disminución de la agitación, aunque también se observó que, en una minoría, el tratamiento combinado no fue efectivo o que incluso empeoró aspectos conductuales. Este comportamiento paradójico (empeoramiento de síntomas conductuales con el tratamiento de psicofármacos) también se da con los TFEA y suele ocurrir tempranamente. El efecto sobre la agresividad, probablemente, sea superior en el caso de la combinación que con los dos fármacos por separado. Este aspecto fue específicamente evaluado en un metanálisis, que mostró que la combinación donepezilo-memantina, titulada de forma gradual y concomitante, reducía la agresividad evaluada mediante la escala NPI en pacientes con EA moderada-grave¹⁷. Finalmente, en otro metanálisis que incluyó 54 ensayos clínicos de donepezilo y memantina en monoterapia y de terapia combinada¹⁸, el análisis evidenció que había más probabilidades de beneficio en los pacientes en los que se utilizó la combinación. Esta superioridad se demostró tanto en las evaluaciones cognitivas y funcionales como en la esfera neuropsiquiátrica.

Finalmente, cabe hacer referencia a las guías de la Federación Europea de Sociedades de Neurología (EFNS-ENS/EAN; del inglés, European Federation of Neurological Associations-European Neurological Society/European Academy of Neurology)¹⁹, en las que se recomienda el uso de la combinación respecto del tratamiento colinesterásico único. Aunque la fuerza de la recomendación es débil para los aspectos funcionales y cognitivos, la recomendación se consideró fuerte para los síntomas conductuales.

Dado que los SPCD representan uno de los principales determinantes de ingreso en residencias de los pacientes con demencia, es interesante mencionar un estudio observacional que evaluaba este ingreso y la mortalidad en pacientes con distintas modalidades de tratamiento: sin TFEA, IACE en monoterapia o combinación²⁰. Se analizaron dos cohortes independientes con un total de 1372 pacientes, de los que 280 (20 %) estaban en tratamiento combinado (en el 75 % de este grupo, la combinación era donepezilo + memantina), 676 (50 %) solamente con IACE y 416 (30 %) sin TFEA. El seguimiento medio fue de 5,19 años. Los hallazgos principales fueron que, en los pacientes tratados, se retrasa significativamente el ingreso y este hecho aumenta significativamente en los que están en tratamiento con la combinación. Por otra parte, la mortalidad no presentó diferencias significativas entre los tres grupos.

Conclusiones

La combinación de TFEA (especialmente, donepezilo y memantina) muestra beneficios sobre aspectos conductuales. El tratamiento con la combinación debería iniciarse en pacientes con agitación si no están ya con ella. El manejo también debe cubrir otros aspectos y terapias encaminadas a retrasar lo máximo posible o disminuir el uso de antipsicóticos en personas con demencia. En la figura 1, se propone un esquema escalonado de tratamiento para la agitación (uno de los síntomas conductuales más disruptivos) basado en los algoritmos de manejo ambulatorio de Chen *et al.*²¹.

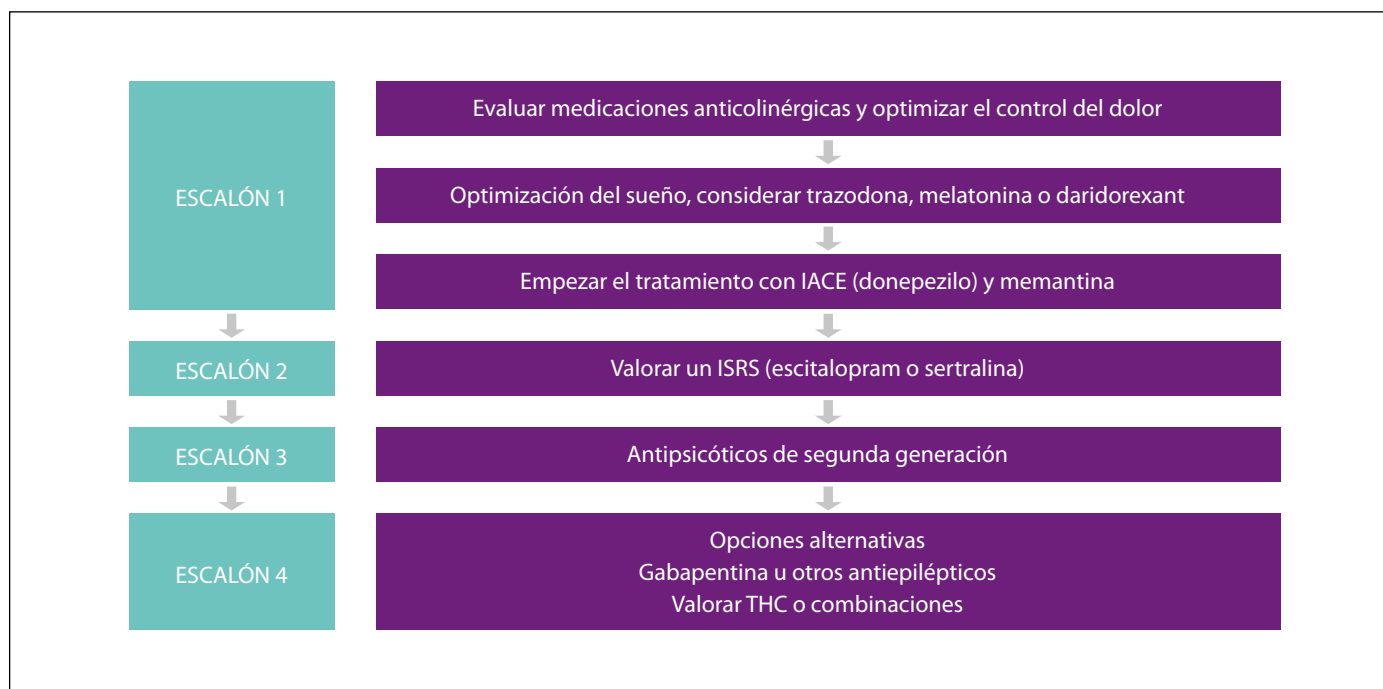


Figura 1. Algoritmo de decisión y manejo de la agitación en personas con demencia de tipo Alzheimer.

Basada en la opinión del autor y modificaciones de Chen *et al.*²¹.

IACE: inhibidores de las acetilcolinesterasas; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; THC: tetrahidrocannabinol.

Los SPCD constituyen una de las necesidades no cubiertas en el manejo de las personas con demencia. Su importancia en costes sociales y de sobrecarga al cuidador hacen que tengamos que utilizar juiciosamente todas las herramientas, farmacológicas y

no farmacológicas, disponibles. Se hacen necesarios más ensayos clínicos con una metodología más precisa y específica para poder disponer en el futuro de tratamientos que controlen los aspectos conductuales de la demencia.

Puntos clave

- Los IACE centrales y la memantina son TFEA y producen efectos sintomáticos no solo sobre los aspectos cognitivos de la enfermedad, sino también sobre los conductuales.
- La combinación de IACE (el donepezilo es el más estudiado) con memantina se muestra especialmente útil en aspectos conductuales como la agitación, la irritabilidad y las alteraciones conductuales alimentarias.
- La combinación de los TFEA retrasa la aparición de síntomas conductuales en aquellos pacientes que no los tienen al inicio del tratamiento. También ha mostrado que aumenta el tiempo sin ingreso en residencias de los pacientes.
- El uso de antipsicóticos se asocia a efectos secundarios y eventos adversos en la población mayor, por lo que deben emplearse inicialmente otras medidas farmacológicas y no farmacológicas dirigidas al control de los SPCD.

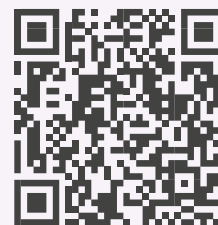
Bibliografía

1. Mesulam M. Aphasia, memory loss, and other cognitive disorders. En: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J (eds.). *Harrison's principles of internal medicine*. 21.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill Education; 2022.
2. García-Ribas G, Garay-Albizuri P, Stiauren-Fernández ES, Pérez-Trapote F, Zea-Sevilla MA. La nueva era de las enfermedades neurodegenerativas. La base de los nuevos abordajes. *Rev Neurol*. 2023;77(11):277-81.
3. Pyun JM, Park YH, Kang MJ, Kim SY. Cholinesterase inhibitor use in amyloid PET-negative mild cognitive impairment and cognitive changes. *Alzheimers Res Ther*. 2024;16(1):210.
4. Falgàs N, Allen IE, Spina S, Grant H, Piña Escudero SD, Merrilees J, et al. The severity of neuropsychiatric symptoms is higher in early-onset than late-onset Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2022;29(4):957-67.
5. Suh GH, Ryu SH, Lee DW, Han C, Ju YS, Kee BS, et al. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer disease: do they provide more than symptomatic benefits? *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19(3):266-73.
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on medicinal products for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias. Londres: European Medicines Agency; 2007. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-medicinal-products-treatment-alzheimers-disease-and-other-dementias-revision-1_en.pdf
7. Takramah WK, Asem L. The efficacy of pharmacological interventions to improve cognitive and behavior symptoms in people with dementia: a systematic review and meta-analysis. *Health Sci Rep*. 2022;5(6):e913.
8. Tan ECK, Johnell K, Bell JS, García-Ptacek S, Fastbom J, Nordström P, et al. Do acetylcholinesterase inhibitors prevent or delay psychotropic prescribing in people with dementia? Analyses of the Swedish Dementia Registry. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020;28(1):108-17.
9. Salloway S. Cholinergic treatment across the spectrum: therapeutic trends in mild to severe dementia. *Int Psychogeriatr*. 2006;18(Suppl 1):S1-2.
10. Olazarán J, Carnero-Pardo C, Fortea J, Sánchez-Juan P, García-Ribas G, Viñuela F, et al. Prevalence of treated patients with Alzheimer's disease: current trends and COVID-19 impact. *Alzheimers Res Ther*. 2023;15(1):130.
11. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet*. 2000;356(9247):2031-6.
12. Manabe Y, Ino T, Yamanaka K, Kosaka K. Increased dosage of donepezil for the management of behavioural and psychological symptoms of dementia in dementia with Lewy bodies. *Psychogeriatrics*. 2016;16(3):202-8.
13. Knorz AL, Quante A. Alzheimer's disease: efficacy of mono- and combination therapy. a systematic review. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2022;35(4):475-86.
14. Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, Graham SM; Memantine MEM-MD-02 Study Group. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology*. 2006;67(1):57-63.
15. Atri A, Molinuevo JL, Lemming O, Wirth Y, Pulte I, Wilkinson D. Memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil: new analyses of efficacy and safety for combination therapy. *Alzheimers Res Ther*. 2013;5(1):6.
16. Gareri P, Putignano D, Castagna A, Cotroneo AM, De Palo G, Fabbo A, et al. Retrospective study on the benefits of combined Memantine and cholinesterase inhibitor treatment in AGEd patients affected with Alzheimer's disease: the MEMAGE study. *J Alzheimers Dis*. 2014;41(2):633-40.
17. Chen R, Chan PT, Chu H, Lin YC, Chang PC, Chen CY, et al. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: a meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183586.
18. Guo J, Wang Z, Liu R, Huang Y, Zhang N, Zhang R. Memantine, donepezil, or combination therapy-what is the best therapy for Alzheimer's disease? A network meta-analysis. *Brain Behav*. 2020;10(11):e01831.
19. Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, Buerger K, Cordonnier C, Fladby T, et al. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2015;22(6):889-98.
20. López OL, Becker JT, Wahed AS, Saxton J, Sweet RA, Wolk DA, et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(6):600-7.
21. Chen A, Copeli F, Metzger E, Cloutier A, Osser DN. The Psychopharmacology Algorithm Project at the Harvard South Shore Program: an update on management of behavioral and psychological symptoms in dementia. *Psychiatry Res*. 2021;295:113641.

Presentaciones y precios: DEZIPAR® 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película. Envase con 28 comprimidos: PVL 48,70 €; PVP 73,10 €; PVP IVA 76,02 €. DEZIPAR® 10 mg/20 mg comprimidos recubiertos con película. Envase con 28 comprimidos: PVL 66,08 €; PVP 99,19 €; PVP IVA 103,16 €. Medicamento sujeto a prescripción médica con visado de inspección. Diagnóstico hospitalario. Financiado por el SNS.

1. Ficha Técnica DEZIPAR®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/85692/FT_85692.html.pdf. Último acceso: mayo 2025. 2. Ihalaainen J, Sarajärvi T, Rasmusson D, *et al*. Effects of memantine and donepezil on cortical and hippocampal acetylcholine levels and object recognition memory in rats. *Neuropharmacology*. 2011;61(5-6):891-9. 3. Yabuki Y, Matsuo K, Hirano K, *et al*. Combined memantine and donepezil treatment improves behavioral and psychological symptoms of dementia-like behaviors in olfactory bulbectomized mice. *Pharmacology*. 2017;99(3-4):160-71. 4. Boletín Oficial del Estado. I. Disposiciones generales. Ministerio de Sanidad. Precios de referencia de medicamentos del Sistema Nacional de Salud. Orden SND/1074/2024, de 2 de octubre 2024. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/o/2024/10/02/snd1074>. Último acceso: agosto 2025. 5. Zambon España. Innovating cure & care to make patient's lives better. Disponible en: <https://www.zambonpharma.com/es/es/>. Último acceso: mayo 2025.

Acceso a Ficha Técnica
de DEZIPAR®:



Material exclusivo para Profesional Sanitario.

DEZIPAR[®]

(donepezilo + memantina)

COMBINA IÓN

DEZIPAR[®]: la nueva terapia de combinación, a dosis fija, de donepezilo y memantina¹ que permite mejorar el cuidado de los pacientes con **Alzheimer**

En Alzheimer, la Z marca la diferencia

DEZIPAR[®] 10 mg/20 mg

DEZIPAR[®] 10 mg/10 mg



COMPLETO

Abordaje dual y sinérgico que puede mejorar el beneficio clínico¹⁻³



SOSTENIBLE

25 % más económico que los componentes por separado^{1,4}



CÓMODO

Un solo comprimido pequeño al día¹



COMPROMISO ZAMBON

Soluciones innovadoras para mejorar la calidad de vida^{1,5}

Zambon

