

**INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS Y  
NO FARMACOLÓGICAS PARA MEJORAR  
EL SUEÑO EN EL DETERIORO  
COGNITIVO LEVE Y LA ENFERMEDAD DE  
ALZHEIMER EN FASE LEVE: UNA  
REVISIÓN SISTEMÁTICA  
[EVIDENCIA COMENTADA]**

**PHARMACOLOGICAL AND NON-PHARMACOLOGICAL INTERVENTIONS TO  
ENHANCE SLEEP IN MILD COGNITIVE IMPAIRMENT AND MILD ALZHEIMER'S  
DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW  
[COMMENTED EVIDENCE]**

Lucia Rocio Camacho-Montaño

Unidad de investigación en cuidados y servicios de salud. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

## RESUMEN

### Referencia del documento de práctica clínica basada en la evidencia:

Blackman J, Swirski M, Clynes J, Harding S, Leng Y, Coulthard E. Pharmacological and non-pharmacological interventions to enhance sleep in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: A systematic review. *J Sleep Res.* 2021;30(4):e13229.

**Palabras clave:** Deterioro cognitivo leve; sueño; intervenciones no farmacológicas.

### Introducción

Una nueva teoría establece una relación bidireccional entre el sueño y la Enfermedad de Alzheimer (EA). Las alteraciones del sueño se manifiestan incluso en fase de deterioro cognitivo leve (DCL), pudiendo contribuir directamente a los mecanismos de neurodegeneración. Sin embargo, las intervenciones se han centrado cuando la patología de la EA ya está instaurada. La gran mayoría se ha enfocado en tratamientos farmacológicos, a pesar de los efectos adversos que pueden ocasionar, especialmente en personas mayores. Las intervenciones no farmacológicas, como la estimulación cerebral acústica o eléctrica, están adquiriendo un papel clave, impulsadas por los avances tecnológicos.

### Objetivo

El objetivo fue revisar sistemáticamente las intervenciones para mejorar el sueño en personas con DCL o EA leve.

### Métodos, fuentes de datos

El diseño fue una revisión sistemática. Se realizó una búsqueda en 7 bases de datos, incluyendo, The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, CINAHL Plus. La búsqueda se realizó en 2019 y se repitió en septiembre de 2020, desde el inicio de cada una de las bases de datos. Se realizó búsqueda manual en las referencias de los artículos incluidos.

Como criterios de inclusión, el  $\geq 75\%$  de los participantes debían cumplir con criterios diagnósticos para DCL o EA leve. Se podían incluir diseños experimentales u observacionales, con intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. Los estudios debían incluir un grupo de control y medir resultados de duración o calidad del sueño mediante herramientas estandarizadas validadas.

La calidad metodológica de los estudios elegibles se evaluó por 2 revisores independientes mediante las listas de verificación del Instituto Joanna Briggs para cada diseño de estudio y la herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar riesgo de sesgos. Se llevó a cabo una síntesis narrativa, dada la heterogeneidad de las me-

didadas de resultados. Se analizó el efecto de la intervención en comparación con un grupo de control o intervención alternativa.

### Resultados

Se obtuvieron 22.133 artículos. Se revisaron a texto completo 325 artículos, y se incluyeron 16 estudios, con un tamaño muestral total de  $n=1.056$  y edad media de 73,5 años. Se analizaron 13 intervenciones: Terapia Cognitivo-Conductual para el Insomnio (TCC-i), Terapia Basada en Grupos Multicomponentes, un Programa Estructurado de Ejercicio de Extremidades, Aromaterapia, Estimulación Acústica en Bucle de Fase Cerrada, Estimulación Transcraneal, Suvorexant, Melatonina, Donepezilo, Galantamina, Rivastigmina, Tetrahydroaminoacridina y Presión Positiva Continua en las Vías Respiratorias.

Las intervenciones no farmacológicas como TCC-i y un Programa Estructurado de Ejercicio de Extremidades lograron mejoras estadísticamente significativas en el Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh, así como en variables de actigrafía. Suvorexant incrementó significativamente el tiempo total de sueño y la eficiencia del sueño mientras redujo el tiempo despierto después del inicio del sueño. La Estimulación Transcraneal mejoró las oscilaciones lentas corticales y la potencia de los husos del sueño durante siestas diurnas. La melatonina redujo significativamente la latencia del sueño y las transiciones de sueño a vigilia. La mayoría de los estudios incluidos presentaron tamaños muestrales pequeños y estuvieron sujetos a posibles limitaciones en el control de la calidad y riesgo de sesgos.

### Conclusiones

Esta revisión detecta la necesidad de explorar intervenciones alternativas para mejorar el sueño en EA leve o DCL, mediante estudios con mayor calidad metodológica, dada la escasez de estudios sólidos que evalúen la eficacia de dichas intervenciones. Futuras investigaciones podrían centrarse en tratamientos no farmacológicos para las alteraciones del sueño en etapas tempranas de la EA, antes de que se desarrollen manifestaciones más graves.

## ABSTRACT

### Introduction

A new theory establishes a bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's Disease (AD). Sleep disturbances manifest even in the mild cognitive impairment (MCI) phase and may directly contribute to neurodegenerative mechanisms. However, interventions have focused on when the pathology of AD is already established. The vast majority have concentrated on pharmacological treatments, despite the adverse effects they may cause, especially in older individuals. Non-pharmacological interventions,

such as acoustic or electrical brain stimulation, are gaining a key role, driven by technological advancements.

### **Objective**

The objective was to systematically review interventions to improve sleep in individuals with MCI or mild AD.

### **Methods, Data Sources**

The design was a systematic review. A search was conducted in 7 databases, including The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, and CINAHL Plus. The search was performed in 2019 and repeated in September 2020, covering the start of each database. A manual search was also conducted for the references of the included articles.

Inclusion criteria required that  $\geq 75\%$  of participants meet diagnostic criteria for MCI or mild AD. Both experimental and observational study designs were included, including both pharmacological and non-pharmacological interventions. Studies had to include a control group and measure sleep duration or quality outcomes using validated standardized tools.

The methodological quality of the eligible studies was assessed by two independent reviewers using the Joanna Briggs Institute checklists for each study design and the Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias. A narrative synthesis was conducted due to the heterogeneity of outcome measures. The effect of the intervention was analyzed in comparison with a control group or alternative intervention.

### **Results**

A total of 22,133 articles were retrieved. Full-text review was conducted for 325 articles, and 16 studies were included, with a total sample size of  $n=1,056$  and a mean age of 73.5 years.

13 interventions were analyzed: Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia (CBT-I), Multicomponent Group-Based Therapy, a Structured Limb Exercise Program, Aromatherapy, Closed-Loop Phase Acoustic Stimulation, Transcranial Stimulation, Suvorexant, Melatonin, Donepezil, Galantamine, Rivastigmine, Tetrahydroaminoacridine, and Continuous Positive Airway Pressure (CPAP). Non-pharmacological interventions such as CBT-I and the Structured Limb Exercise Program achieved statistically significant improvements in the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), as well as in actigraphy variables. Suvorexant significantly increased total sleep time and sleep efficiency while reducing wake time after sleep onset. Transcranial Stimulation improved cortical slow oscillations and sleep spindle power during daytime naps. Melatonin significantly reduced sleep latency and sleep-wake transitions.

Most of the studies included had small sample sizes and were subject to potential limitations in quality control and risk of bias.

## Conclusions

This review highlights the need to explore alternative interventions to improve sleep in mild AD or MCI, through studies with greater methodological quality, given the scarcity of robust studies evaluating the efficacy of such interventions. Future research could focus on non-pharmacological treatments for sleep dis

## COMENTARIO

Una creciente evidencia respalda la relación bidireccional entre los problemas de sueño y la EA (1,2). Estudios recientes (3) exploran los trastornos del sueño sobre el DCL y el riesgo de EA, sugiriendo que los cambios en el sueño pueden preceder el inicio de la enfermedad, siendo un tema aún por resolver en la investigación. Por otra parte, el sueño favorece la eliminación de sustancias neurotóxicas, implicadas en la EA y desempeña un rol clave en la reserva cognitiva debido a su asociación con el rendimiento cognitivo (4). Demostrar que los déficits en el sueño están causalmente relacionados con la EA podría ayudar en su prevención (3). En este sentido, algunos autores (5) han identificado las alteraciones de sueño como factores de riesgo modificables de la EA, destacando el potencial de abordarlas en un estadio temprano, como DCL, cuando los pacientes están más receptivos a intervenciones preventivas de la enfermedad, lo que podría retrasar el desarrollo de la misma (2,3).

Con el objetivo de conocer la eficacia de las intervenciones para mejorar el sueño de personas con DCL o EA leve, esta revisión sistemática revela una escasez de estudios de calidad. Los estudios incluidos tuvieron limitaciones: la mayoría de ellos mostró al menos un dominio de sesgo significativo, lo que podría afectar la validez de sus resultados. La propia revisión sistemática presentó las siguientes limitaciones: 1) la estrategia de búsqueda aportó un amplio número de resultados iniciales, los autores optaron por la sensibilidad rescatando todos los estudios hasta la fecha actual, no obstante, puede reducir la especificidad de la búsqueda, además de que los enfoques de tratamiento han evolucionado notablemente, 2) el cribado por título y de abstract solo fue ejecutado por un revisor (excepto un 10%), 3) fue reconocido el riesgo de sesgo de publicación y de idioma (1).

A pesar de las limitaciones, los principales hallazgos fueron, el suvorexant produjo cambios significativos en el sueño: un aumento del tiempo total de sueño (solo en el subgrupo con deterioro leve), mejora en la eficiencia del sueño (ratio de tiempo total de sueño en relación al tiempo en la cama) y una reducción de los despertares después del inicio del sueño. Sin embargo, los efectos adversos, como la somnolencia diurna, podrían limitar su uso en esta población. Por otro lado, el uso de inhibidores de la colinesterasa (AChEI) para el tratamiento del sueño no mostró un beneficio consistente. La única posibilidad a considerar sería su administración durante el día para promover la vigilia (generar presión de sueño), lo que podría actuar como una herramienta para mejorar el sueño nocturno (1).

Hasta la fecha, la evidencia disponible sobre el sueño en personas con DCL en todos los entornos clínicos indica que predominan los tratamientos farmacológicos, los cuales presentan efectos adversos (sedación, caídas y empeoramiento de la cognición) y, a menudo, son mal tolerados e inaceptables para esta población, generalmente de edad avanzada y que además se enfrenta a la polifarmacia (1,4).

La calidad insuficiente del sueño puede mejorarse mediante intervenciones no farmacológicas (1,4). En la revisión comentada, la TCC-i y un Programa Estructurado de Ejercicio de Extremidades lograron mejoras significativas en el sueño. Dos estudios sobre el efecto de programas psicoterapéuticos reportaron una mejora sustancial en la calidad subjetiva del sueño, pero en uno de ellos sin cambios significativos en las medidas objetivas de actigrafía, mientras que en el otro se observaron mejoras significativas tanto en parámetros objetivos como en la calidad subjetiva. Sin embargo, las poblaciones de los dos estudios podrían haber influido en los resultados, ya que los participantes del primero requerían un diagnóstico de insomnio mientras que los otros no (1). Un programa de ejercicio estructurado en personas con DCL se asoció con una reducción significativa en el puntaje del PSQI, aunque también hubo una disminución en el puntaje global de depresión, lo que plantea dudas sobre la causalidad. Se espera obtener más evidencia del ensayo controlado aleatorio Dementia-MOVE, cuyo objetivo es explorar los efectos de un programa de ejercicio de 6 meses sobre el metabolismo cerebral y las medidas de sueño en personas con EA temprana (1).

En la revisión sistemática de O'Caioimh y cols. (4) encontraron la terapia de luz brillante (TLB) como la más extendida. Pese a ello, la evidencia más fuerte es para las intervenciones que incluyen múltiples componentes, aunque en la revisión comentada no se incluyen intervenciones multicomponente. Se muestra que las intervenciones multicomponentes, que combinan higiene del sueño con estrategias conductuales y cognitivas, son efectivas para abordar este problema. En un estudio, el grupo que recibió intervenciones multidominio (TLB y otras terapias multidominio) tuvo un efecto global significativo en la eficiencia del sueño. Algunos autores examinaron un programa educativo para los cuidadores; encontraron mejoras en el sueño de los pacientes, así como una reducción de la "carga" percibida de los cuidadores. Otros estudios, que utilizaron TCC-i y estrategias multicomponentes (educativas, relajación, higiene del sueño, resolución de problemas y ejercicio físico, ya sea en sesiones individuales o grupales) mostraron una fuerte evidencia de mejoras en el sueño (4).

En la actual revisión no se incluyeron múltiples intervenciones, entre ellas, acupresión, TLB, estimulación eléctrica transcutánea (TENS) e intervenciones musicales debido a que los autores aplicaron una metodología estricta preestablecida con respecto a los criterios inclusión/exclusión y optaron por intervenciones únicas. En este contexto, decidieron excluir los estudios en los que la mayoría de los participantes tuvieran deterioro moderado o severo, reconociendo la posibilidad de que haya otros estudios importantes no considerados (1).

La falta de evidencia resulta sorprendente, considerando la amplia gama de intervenciones no farmacológicas disponibles para el sueño en la población general. Esto resalta la necesidad urgente de futuras investigaciones en los siguientes aspectos:

-Investigaciones longitudinales que exploren las relaciones entre sueño y cognición con el fin de explorar si existe una relación causa-efecto (3).

-Desarrollar intervenciones no farmacológicas tempranas y estrategias para el sueño en personas con DCL (1).

-Criterios estandarizados para medir resultados específicos para una comparación más directa de la eficacia de diferentes intervenciones en DCL (1).

## REFERENCIAS

(1) Blackman J, Swirski M, Clynes J, Harding S, Leng Y, Coulthard E. Pharmacological and non-pharmacological interventions to enhance sleep in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: A systematic review. *J Sleep Res.* 2021;30(4): e13229.

(2) Zhang J, Liu Y, Sun Q, Shi J, Ni J, Li T, et al. Comparative efficacy of various exercise interventions on sleep in patients with cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2024;15: 1300459.

(3) D'Rozario AL, Chapman JL, Phillips CL, Palmer JR, Hoyos CM, Mowszowski L, et al. Objective measurement of sleep in mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2020; 52: 101308.

(4) O'Caoimh R, Mannion H, Sezgin D, O'Donovan MR, Liew A, Molloy DW. Non-pharmacological treatments for sleep disturbance in mild cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2019;127:82-94.

(5) Jones A, Ali MU, Kenny M, Mayhew A, Mokashi V, He H, et al. Potentially Modifiable Risk Factors for Dementia and Mild Cognitive Impairment: An Umbrella Review and Meta-Analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2024;53(2):91-106.