

TESIS DOCTORAL

Prevalencia de la demencia y sus subtipos en una zona rural de la provincia de Valladolid



Antonio San José Gallegos



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología

Valladolid 2013



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y
TOXICOLOGÍA

TESIS DOCTORAL:

**PREVALENCIA DE LA DEMENCIA Y SUS
SUBTIPOS EN UNA ZONA RURAL DE LA
PROVINCIA DE VALLADOLID**

Presentada por ANTONIO SAN JOSÉ GALLEGOS para
optar al grado de doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

MIGUEL ÁNGEL TOLA ARRIBAS

VALLADOLID, OCTUBRE DE 2013

MIGUEL ÁNGEL TOLA ARRIBAS, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valladolid,

CERTIFICA: Que **Don Antonio San José Gallegos**, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valladolid, ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado **“PREVALENCIA DE LA DEMENCIA Y SUS SUBTIPOS EN UNA ZONA RURAL DE LA PROVINCIA DE VALLADOLID”** como Tesis Doctoral.

Revisada la investigación realizada, que queda plasmada en la siguiente Memoria, estimo que reúne los requisitos precisos para ser presentada y defendida para optar al Grado de Doctor.

Para que conste a los efectos oportunos, en Valladolid, a 17 de Octubre de 2013.

Fdo. Miguel Ángel Tola Arribas

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo es consecuencia del constante apoyo recibido por parte de numerosas personas, que han contribuido directa o indirectamente al desarrollo del mismo:

Al Dr. Miguel Ángel Tola Arribas, director de esta tesis doctoral y promotor del estudio DEMINVALL en calidad de coordinador general e investigador principal, por la confianza depositada en mí, apoyo e interés para que estos proyectos vean finalmente la luz.

A Marta González Touya, por haber contado conmigo como compañero en la fase de planificación del proyecto DEMINVALL; junto con los demás coordinadores y colaboradores que, por su estrecha colaboración, quiero destacar: Ana Botrán Velicia, Jorge Rubio Pérez, Teresa Salado García, Jesús Ángel Moche Loeri e Ignacio Fernández Fernández (foto de portada).

Al “Hospital Universitario Río Hortega”, por la contribución en la investigación y obtención de resultados.

A la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León, la Gerencia del “Hospital Universitario Río Hortega” y a la Gerencia de Atención Primaria Valladolid Oeste, por haber aportado los medios necesarios para la consecución del proyecto.

A la inestimable ayuda de todos los integrantes del Grupo de Estudio DEMINVALL:

M^a José Garea García-Malvar, M^a Isabel Yugueros Fernández, Fernando Ortega Valín, M^a Luz Alonso Aldea, María Barranco Camino, Aventina de la Cal de la Fuente, María José Castellanos Alonso, Miguel Ángel Díez García, Rosa García Márquez, Amparo Gómez Arranz, Pilar Gómez Gómez, Vanessa Iglesias Fernández, Bárbara Díaz Gómez, Tatiana González Rebollar, Elisa Ibañes Jalón, Sofía Martín Pelayo, Patricia Montaut Báscones, Juan Pradera Leonardo, Irene Repiso Gento, Natalia Santamarta Solla, Ruperto Sanz Cantalapiedra, Raquel Talegón Martín, Noelia Vicario San José y Juan Carlos Zamorano (médicos de familia); Ana Cerón Fernández, Lourdes Ausín Pérez (geriátricas); Beatriz Fernández Malvido, Belén Domenech López y Ana Elúa Samaniego (psicólogas clínicas); Rosa Lobo Valentín (estudio genético); Manuel González-Sagrado (Unidad de Investigación); Carlos Pinto Carrasco e Isabel Hernández Toribio (trabajadores sociales); Miren Lorea García-Ugarte (enfermera) y Javier Tola Arribas (base de datos de DEMINVALL).

A mis padres, hermanos y a mi tía, por aportarme diariamente los ánimos necesarios.

A mis amigos y a Sofía, por su cercanía y comprensión.

Si...

Si puedes mantener en su lugar tu cabeza cuando todos a tu alrededor,
han perdido la suya y te culpan de ello.

Si crees en ti mismo cuando todo el mundo duda de ti,
pero también dejas lugar a sus dudas.

Si puedes esperar y no cansarte de la espera;
o si, siendo engañado, no respondes con engaños,
o si, siendo odiado, no te domina el odio
Y aun así no pareces demasiado bueno o demasiado sabio.

Si puedes soñar sin que los sueños te dominen;
Si puedes pensar y no hacer de tus pensamientos tu único objetivo;
Si puedes conocer al triunfo y la derrota,
y tratar de la misma manera a esos dos impostores.
Si puedes soportar oír toda la verdad que has dicho,
tergiversada por malhechores para engañar a los necios.
O ver cómo se rompe todo lo que has creado en tu vida,
y agacharte para reconstruirlo con herramientas maltrechas.

Si puedes amontonar todo lo que has ganado
y arriesgarlo todo a un solo lanzamiento ;
y perderlo, y empezar de nuevo desde el principio
y no decir ni una palabra sobre tu pérdida.
Si puedes forzar tu corazón y tus nervios y tus tendones,
para seguir adelante mucho después de haberlos perdido,
y resistir cuando no haya nada en ti
salvo la voluntad que te dice: "¡Resiste!".

Si puedes hablar a las masas y conservar tu virtud,
o caminar junto a reyes, y no distanciarte de los demás.
Si ni amigos ni enemigos pueden herirte.
Si todos cuentan contigo, pero ninguno demasiado.
Si puedes llenar el inexorable minuto,
con sesenta segundos de lucha bravía...

Tuya es la Tierra y todo lo que hay en ella,

y lo que es más: serás un hombre, hijo mío.

(Rudyard Kipling)

ÍNDICE

ÍNDICE

	<u>Página</u>
ÍNDICE DE CONTENIDOS	XI
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	XIII
ÍNDICE DE TABLAS, FIGURAS Y DIAGRAMAS	XVI
RESUMEN	XXI
1.INTRODUCCIÓN	3
1.1.Impacto de las demencias en las sociedades desarrolladas	3
1.2.Concepto de demencia	9
1.2.1.Deterioro cognitivo leve	9
1.2.2.Concepto y criterios diagnósticos del síndrome demencial	12
1.3.Clasificación etiopatogénica: subtipos de demencia	17
1.3.1.Síndrome demencial cortical y subcortical	17
1.3.2.Demencias degenerativas primarias	22
1.3.3.Demencias secundarias o sintomáticas	31
1.4.Diagnóstico de la demencia	41
1.4.1.Detección de la demencia: Los test de cribado	41
1.4.2.El proceso diagnóstico de la demencia en Atención Primaria	57
1.4.3. El diagnóstico de la demencia en Atención Especializada	62
1.5.Epidemiología de la demencia	74
1.5.1.Conceptos generales en epidemiología	74
1.5.2.Metodología de los estudios epidemiológicos de la demencia	83
1.5.3.Prevalencia de la demencia en el mundo	93
1.5.4.Prevalencia de la demencia en Europa	101
1.5.5.Prevalencia de la demencia en España	105
1.5.6.Prevalencia de la demencia en el medio rural	110
2.JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	119
2.1. Justificación	119
2.2. Objetivos	122
3.METODOLOGÍA	125
3.1.Diseño del estudio	125
3.2.Área geográfica	125
3.3.Población del estudio	134
3.4.Fase 1: Cribado	135
3.5.Fase 2: Confirmación diagnóstica	146
3.6.Aspectos éticos	150
3.7.Análisis estadístico	151
4.RESULTADOS	155
4.1. Desarrollo general del estudio	155
4.2. Características de la población inicialmente seleccionada	157
4.2.1. Características sociodemográficas	157
4.2.2. Análisis de las pérdidas en la población inicial. Grado de colaboración	158
4.3. Características de la población evaluada	160
4.3.1. Características sociodemográficas de la población evaluada	160
4.3.2. Características clínicas de la población evaluada	169

ÍNDICE

	<u>Página</u>
4.4. Descripción del método de cribado aplicado	172
4.5. Prevalencia de la demencia y sus subtipos	172
4.5.1. Prevalencia cruda de demencia y sus subtipos	172
4.5.2. Prevalencias de demencia específicas por edad y sexo	173
4.5.3. Prevalencias de la demencia ajustadas a la población europea estándar	177
4.6. Características de la población con diagnóstico de demencia	177
4.6.1. Características sociodemográficas de los sujetos con demencia	177
4.6.2. Gravedad de la demencia	184
4.7. Análisis de la influencia de factores sociodemográficos en la demencia	186
4.8. Análisis de la influencia de factores clínicos en la demencia	188
5. DISCUSIÓN	193
5.1. Principales hallazgos	193
5.2. Características de la población.	197
5.3. Análisis de los factores de riesgo de demencia	200
5.4. El método de cribado	204
5.5. Análisis comparativo de la prevalencia de la demencia y los subtipos de demencia en una zona rural de la provincia de Valladolid	211
5.5.1. Prevalencia de la demencia en el medio rural español	212
5.5.2. Prevalencia de la demencia en el medio rural europeo	222
5.5.3. La demencia en el medio rural mundial	226
5.6. Debilidades y fortalezas del estudio	233
5.6.1. Debilidades	233
5.6.2. Fortalezas	234
6. CONCLUSIONES	239
7. ANEXOS	243
ANEXO I: Criterios diagnósticos de los distintos tipos de demencia	243
ANEXO II: Declaración de la iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology)	259
ANEXO III: Cuaderno de recogida de datos	261
ANEXO IV: Herramientas para el cribado y diagnóstico de la demencia	265
ANEXO V: Hoja de información y consentimiento informado	277
8. BIBLIOGRAFÍA	283

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AAN	Asociación Americana de Neurología
ABVD	Actividades básicas de la vida diaria
ACE	<i>Addenbrooke's Cognitive Examination</i>
ACOR	Área bajo la curva COR
ADAS	<i>Alzheimer's Disease Assesment Scale</i>
ADCS-ADL	<i>The Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities Of Daily Living</i>
ADCS-ADL-sev	<i>The ADCS-ADL Inventory modified for more severe dementia</i>
ADDTC	<i>Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers</i>
ADI	<i>Alzheimer's Disease International</i>
AE	Atención Especializada
AIVD	Actividades instrumentales de la vida diaria
AMT	Test mental abreviado (<i>Abbreviated Mental Test</i>)
AP	Atención Primaria
APNF	Afasia progresiva no fuente
APOE	Apolipoproteína E
APP	<i>Amyloid beta precursor protein</i>
ASS	Atención Sociosanitaria
B-ADL	<i>Bayer Activities of daily Living</i>
CADASIL	Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales
CAMDEX	Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly
CARE	<i>Comprehensive Assessment and Referral Evaluation</i>
CCI	Coficiente de correlación intraclase
CDR	Graduación clínica de la demencia (<i>Clinical Dementia Rating</i>)
CI	Cuestionarios al informador
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
CIND	Trastorno Cognitivo No Demencia- <i>Cognitive Impairment No Dementia</i>
COR	Características operativas del receptor
CSHA	<i>The Canadian Study of Health and Aging</i>
DAD	<i>Dissability Assessment For Dementia</i>
DAT	Proteína transportadora de Dopamina (<i>Dopamine transporter protein</i>)
DCAE	Deterioro Cognitivo Asociado a la Edad
DCB	Degeneración corticobasal
DCL	Deterioro Cognitivo Leve
DCL-A	Deterioro Cognitivo Leve Amnésico
DCL-NA	Deterioro Cognitivo Leve No Amnésico
DE	Desviación estándar
DEMINVALL	DEmentia IN VALLadolid
DFT	Demencia frontotemporal
DLB	<i>Dementia with Lewy Bodies</i>
DLFT	Degeneraciones lobulares frontotemporales
DM	Demencia mixta
DMAE	Deterioro o Alteración de Memoria Asociado a la Edad
DQ	<i>Dementia Questionnaire</i>

ÍNDICE

DRS	<i>Dementia Rating Scale</i>
DS	Demencia secundaria
DS	<i>Depression Scale</i>
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders</i>
DST	<i>Dementia Screenig Test</i>
DV	Demencia vascular
E	Especificidad
EA	Enfermedad de Alzheimer
EAP	Equipo de Atención Primaria
ECJ	Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob
EEG	Electroencefalograma
EFNS	<i>European Federation of Neurological Societies</i>
EH	Enfermedad de Huntington
ELA	Esclerosis lateral amiotrófica
ENM	Enfermedad de la neurona motora
EP	Enfermedad de Parkinson
ESP	<i>European Standard Population</i>
f	Fiabilidad
FAQ	<i>Functional Activities Questionnaire</i>
FDG	Fluorodeoxiglucosa
FN	Falsos negativos
FP	Falsos positivos
FP-CIT	[N- ω -fluoropropil-2 β -carbometoxi-3 β -(4-Iodofenil) nortropano]
FR	Factor de riesgo
FRCV	Factor/es de riesgo cardiovascular
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GDS	Escala de deterioro global (<i>Global Deterioration Scale</i>)
GMS	<i>Geriatric Mental State Schedule</i>
GPCOG	<i>General Practitioner Assessment of Cognition</i>
hab.	Habitantes
HDS-R	<i>Hasegawa's Dementia Scale-Revised</i>
I	Incidencia
IDDD	Escala para el deterioro de las actividades de la vida diaria en demencias
IQCODE	<i>Informant Questionnaire on Cognitive Decline in The Elderly</i>
Km2	Kilómetros cuadrados
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MDS	Escala de demencia multi-infarto (<i>Multi-infarct Dementia Scale</i>)
MEC	Mini-Examen Cognoscitivo
MIS	<i>Memory impairment Screen</i>
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
MoCA	Test cognitivo de Montreal (<i>Montreal Cognitive Assessment</i>)
NIA-AA	<i>National Institute on Aging-Alzheimer's Association</i>
NINCDS-ADRA	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>

ÍNDICE

NINDS-AIREN	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke and The Association Internationale pour la Recherche et L'Enseignement en Neurociencias</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
OS	Escala orgánica (<i>Organic Scale</i>)
P	Prevalencia
PCL	Prueba Cognitiva Leganés
PDD	<i>Parkinson Disease Dementia</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
PET-PIB	Componente de Pittsburgh (<i>Pittsburgh compound B</i>)
PIB	Producto Interior Bruto
PiB	Compuesto Pittsburg B
PSEN	Presenilina
PSP	Parálisis supranuclear progresiva
QSPM	Queja Subjetiva de pérdida de Memoria
RM	Resonancia Magnética
RPN	Razón de probabilidad negativa
RPP	Razón de probabilidad positiva
RR	Riesgo Relativo
S	Sensibilidad
SEMFYC	Sociedad española de Medicina Familiar y Comunitaria
SEN	Sociedad Española de Neurología
SPECT	Tomografía computarizada por emisión de fotones individuales
SPMSQ	<i>Short Portable Mental Status Questionnaire</i>
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
T@M	Prueba de Alteración de Memoria
T7M	Test de los 7 minutos
TC	Tomografía computarizada
TCE	Traumatismo craneoencefálico
Tc-HMPAO	Tecnecio Tc 99m Hexametilpropilenoamina Oxima
TdR	Test del Reloj
TFV	Test de fluidez verbal semántica
TIS	Tarjeta de indentificación sanitaria
TMA	Test Mental Abreviado
TNps	Test neuropsicológicos
UBE	Unidades de bebida estándar
UD	Utilidad diagnóstica
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VN	Verdaderos negativos
VP	Verdaderos positivos
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
ZBS	Zona básica de salud

ÍNDICE

	Página
ÍNDICE DE TABLAS, FIGURAS Y DIAGRAMAS	XVI

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1: Proporción de personas mayores de 65 años y esperanza de vida en Europa	4
Tabla 1.2: Características demográficas de España y Castilla y León	5
Tabla 1.3: Criterios diagnósticos de deterioro cognitivo leve (Petersen <i>et al</i>)	10
Tabla 1.4: Criterios diagnósticos de deterioro cognitivo leve (2011)	10
Tabla 1.5: Tipos de deterioro cognitivo leve	11
Tabla 1.6: Criterios diagnósticos de demencia CIE-10	15
Tabla 1.7: Criterios diagnósticos de demencia DSM-IV-TR	15
Tabla 1.8: Clasificación de las demencias (SEN, 2009)	18
Tabla 1.9: Causas de demencia secundaria	32
Tabla 1.10: Clasificación etiopatogénica de la demencia vascular	34
Tabla 1.11: Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Binswanger posible	38
Tabla 1.12: TNps breves y minibaterías de test	56
Tabla 1.13: Criterios CAMDEX de obnubilación/delirium	72
Tabla 1.14: Características diferenciales entre demencia y delirium	73
Tabla 1.15: Características diferenciales de los principales estudios observacionales	78
Tabla 1.16: Utilidad diagnóstica de diferentes TNps	89
Tabla 1.17: Área bajo la curva ROC de los TNps	90
Tabla 1.18: Criterios diagnósticos para demencia según los diferentes sistemas	92
Tabla 1.19: Estimación de las personas afectadas por demencia (2010-2050)	99
Tabla 1.20: La demencia en los Estados miembros de la Unión Europea UE ₂₇ (2006)	104
Tabla 1.21: Estudios de prevalencia de la demencia en España 1999-2011	109
Tabla 1.22: Estudios comparativos de la demencia entre medios urbano y rural en el mundo	113
Tabla 1.23: Estudios comparativos de la prevalencia de la demencia en función del medio	114
Tabla 3.1: Población total y mayor de 65 años en los municipios objeto de estudio (2009)	127
Tabla 3.2: Superficie y densidad de población de los municipios objeto de estudio (2009)	127
Tabla 3.3: Grupos profesionales según la CNO-94	138
Tabla 3.4: Generación de la variable "clase social"	138
Tabla 3.5: Contenido de alcohol etílico en bebidas de consumo frecuente	140
Tabla 3.6: Variables sociodemográficas	142
Tabla 3.7: Variables clínicas	143
Tabla 4.1: Distribución de la demencia por subtipos	156
Tabla 4.2: Distribución de la población inicial por sexo y edad	157
Tabla 4.3: Distribución de la población inicial por municipios (TIS)	158
Tabla 4.4: Distribución de las pérdidas por sexo y edad	159
Tabla 4.5: Distribución geográfica de las pérdidas	159
Tabla 4.6: Diferencias entre sujetos evaluados y "no repondedores"	160
Tabla 4.7: Distribución de la población inicial por sexo y edad	160
Tabla 4.8: Distribución de la población evaluada por estratos (sexo y edad) y municipios	162
Tabla 4.9: Distribución de la población en relación a su pertenencia a colectivos (institucionalizados)	164
Tabla 4.10: Distribución de la población evaluada por Comunidad Autónoma de nacimiento	164
Tabla 4.11: Distribución de la población evaluada por estado civil	165

ÍNDICE

	<u>Página</u>
ÍNDICE DE TABLAS (CONTINUACIÓN)	
Tabla 4.12: Distribución de la población evaluada por tipo de convivencia	166
Tabla 4.13: Distribución de la población evaluada en Unidades Familiares	166
Tabla 4.14: Distribución de la población evaluada en función del máximo grado académico obtenido	167
Tabla 4.15: Distribución de la población evaluada por la ocupación desempeñada (vida laboral activa)	168
Tabla 4.16: Distribución de la población evaluada por su profesión actual	168
Tabla 4.17: Distribución de la población evaluada en relación a su Clase Social	169
Tabla 4.18: Distribución de la población evaluada en función de su estado subjetivo de salud	169
Tabla 4.19: Variables clínicas evaluadas en la población	170
Tabla 4.20: Distribución del hábito tabáquico en la población	171
Tabla 4.21: Distribución del hábito enólico en la población	171
Tabla 4.22: Distribución de la población en función de la actividad física habitual	172
Tabla 4.23: Distribución del método de cribado	172
Tabla 4.24: Distribución por sexo y edad de los casos de demencia global	174
Tabla 4.25: Distribución por sexo y edad de los casos de EA	175
Tabla 4.26: Prevalencia cruda de la demencia global y EA en la población. Distribución de los casos de demencia global y EA por estratos (sexo y edad)	178
Tabla 4.27: Prevalencia ajustada por edad y sexo de la demencia global y EA en la población	179
Tabla 4.28: Estado civil y tipo de convivencia de los sujetos con diagnóstico de demencia	180
Tabla 4.29: Grado de escolaridad, profesión y clase social de los sujetos con diagnóstico de demencia	182
Tabla 4.30: Distribución geográfica de los casos de demencia en la zona de estudio	183
Tabla 4.31: Distribución geográfica de los casos de demencia por estrato etario	184
Tabla 4.32: Distribución geográfica de los casos de demencia por sexo	184
Tabla 4.33: Distribución de los sujetos con demencia según la CDR	185
Tabla 4.34: Distribución de los sujetos con demencia según la GDS	185
Tabla 4.35: Análisis estadístico de las variables sociodemográficas	187
Tabla 4.36: Antecedentes personales, patología previa y hábitos de vida de los sujetos con demencia	189
Tabla 4.37: Análisis estadístico de las variables clínicas	190
Tabla 5.1: Comparación entre la población de Valladolid y los modelos de incremento de la P por edad	194
Tabla 5.2: Comparación entre los parámetros de diferentes test de cribado de demencia	207
Tabla 5.3: Comparación entre el T7M y los test de cribado de reciente introducción	208
Tabla 5.4: Estudios de prevelencia en el medio rural español	213
Tabla 5.5: Proporción de los subtipos de demencia en el medio rural español	216
Tabla 5.6: Glucemia, PAS y PAD y prevalencia de DM e HTA estandarizados a la población europea comparando los datos de Castilla y León (RECCyL) con la media de los resultados del estudio DARIOS	219
Tabla 5.7: Intensidad de la demencia en los estudios españoles de demencia en medio rural (CDR)	221
Tabla 5.8: Estudios de prevalencia (demencia) en el medio rural europeo.	225
Tabla 5.9: Prevalencia de la demencia rural en el mundo	229

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1: Prevalencia mundial de demencia por región OMS	94
Figura 1.2: Prevalencia mundial de demencia por región GBD	98
Figura 1.3: Incremento de sujetos con demencia (millones) según renta per cápita	99
Figura 1.4: Prevalencia por edad (grupos quinquenales) de la demencia en Europa.	102
Figura 1.5: Distribución geográfica de los estudios de prevalencia en España	108
Figura 3.1: Localización de la provincia de Valladolid respecto al resto de provincias españolas	126

ÍNDICE

	<u>Página</u>
ÍNDICE DE FIGURAS (CONTINUACIÓN)	
Figura 3.2: Localización de los municipios estudiados y relación con la capital de provincia	128
Figura 3.3: Datos sociodemográficos de Castrodeza	128
Figura 3.4: Datos sociodemográficos de Ciguñuela	129
Figura 3.5: Datos sociodemográficos de Matilla de los Caños	129
Figura 3.6: Datos sociodemográficos de Peñaflor de Hornija	130
Figura 3.7: Datos sociodemográficos de Robladillo	130
Figura 3.8: Datos sociodemográficos de Torrelobatón	131
Figura 3.9: Datos sociodemográficos de Vellilla	131
Figura 3.10: Datos sociodemográficos de Velliza	132
Figura 3.11: Datos sociodemográficos de Villán de Tordesillas	132
Figura 3.12: Datos sociodemográficos de Villanubla	133
Figura 3.13: Datos sociodemográficos de Wamba	133
Figura 4.1: Distribución por sexo de la población	157
Figura 4.2: Distribución de la población evaluada por estratos de edad	161
Figura 4.3: Distribución de la población evaluada por sexo	161
Figura 4.4: Distribución de la población evaluada por estado civil y estratos de edad	165
Figura 4.5: Proporción de los distintos subtipos de demencia en la población	173
Figura 4.6: Prevalencia de la demencia global por estratos (edad y sexo)	174
Figura 4.7: Prevalencia de la EA por estratos (edad y sexo)	175
Figura 4.8: Distribución de los sujetos con demencia según la CDR y sexo	185
Figura 4.9: Distribución de los sujetos con demencia según la GDS y sexo	186
Figura 5.1: Comparación de la población rural de Valladolid y los modelos exponenciales de incremento de la prevalencia de demencia con la edad	194
Figura 5.2: Comparación de la población rural de Valladolid y el modelo logístico de incremento de la prevalencia de demencia con la edad	195
Figura 5.3: Comparación de la prevalencia de la demencia en los principales estudios rurales españoles	214
ÍNDICE DE DIAGRAMAS	
Diagrama 1.1: Tipos de estudios epidemiológicos	74
Diagrama 1.2: Esquema de los estudios poblacionales de dos fases	86
Diagrama 4.1: Esquema general del estudio	155

RESUMEN

Introducción: En España, como en la mayoría de los países industrializados, se estima un importante incremento en la proporción de personas mayores de 65 años durante los próximos años. La investigación epidemiológica de la demencia en países desarrollados durante la última década puede considerarse escasa. Se hacen necesarios nuevos estudios que permitan monitorizar la frecuencia de la enfermedad y planificar las políticas sanitarias y de servicios sociales.

Objetivos: Describir la prevalencia de demencia y sus subtipos en sujetos de edad igual o superior a 65 años, en una zona rural geográficamente definida de la provincia de Valladolid, y analizar la influencia de factores sociodemográficos y clínicos.

Metodología: Estudio epidemiológico observacional, transversal, en dos fases con metodología puerta-a-puerta. Se empleó la prevalencia “de punto” como medida de frecuencia de la enfermedad, siendo la fecha de prevalencia el 1 de febrero de 2009. La población inicial estaba constituida por 871 sujetos. Como instrumento de cribado se utilizó el test de los 7 minutos.

Resultados: De la población inicial fueron evaluados 711 individuos (81,64%) con edades comprendidas entre 65 y 104 años. Se identificaron 60 casos de demencia. La prevalencia cruda de demencia fue del 8,40% (IC 95%:6,40-10,50). La prevalencia ajustada por edad y sexo a la población europea estándar fue 5,90% (IC 95%:4,20-7,60). La frecuencia de subtipos fue: enfermedad de Alzheimer (85,01%), demencia por cuerpos de Lewy (8,33%), demencia secundarias (3,33%) y demencia indeterminada (3,33%). No se detectó ningún caso de demencia vascular. La demencia por cualquier causa se asoció con la edad (OR en >85 años=7,8), el sexo femenino (OR=3,2), la ausencia de estudios formales (OR=1,9 respecto a sujetos con educación secundaria o más), el antecedente de ictus (OR=5,9) y la depresión (OR=2,3).

Conclusiones: La prevalencia ajustada de demencia fue ligeramente inferior a las estimaciones más recientes para Europa occidental. La prevalencia cruda se sitúa en un rango intermedio respecto a otros estudios realizados en España en el medio rural. La enfermedad de Alzheimer fue la causa más frecuente de demencia. A pesar de no identificarse casos de demencia vascular, sí que se evidenciaron determinados casos de enfermedad de Alzheimer con enfermedad vascular significativa. La edad avanzada, el sexo femenino, un bajo nivel cultural y los antecedentes de ictus y depresión fueron factores asociados a la demencia en la población analizada.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. IMPACTO DE LAS DEMENCIAS EN LAS SOCIEDADES DESARROLLADAS

En la mayoría de los países industrializados se estima un incremento en la proporción de personas mayores de 65 años durante los próximos años, pasando del 10-15% en la actualidad, hasta el 20-25% en 2020¹.

El número de personas mayores de 65 años en España a principios de 2013 fue superior a ocho millones (8.262.395). Es previsible, según el Instituto Nacional de Estadística, un incremento de este número hasta superar en 2050 los 16 millones^{2,3}.

España, país miembro de la Unión europea desde 1986, es la 13ª economía en producto interior bruto (PIB) nominal a nivel mundial, y ocupa el 5º puesto en Europa en desarrollo económico, siendo también el 5º país de la UE en número de habitantes. La población total de nuestro país a 1 de Enero de 2013 era de 46.704.314 habitantes^{2,4}.

La proporción de habitantes mayores de 65 años respecto al total es actualmente del 17,69%, cifra ligeramente inferior a la media europea (17,8% según los datos más recientes publicados por EUROSTAT). La proporción de personas mayores en España es ampliamente superada por países como Suecia, Alemania, Italia o Grecia. Sin embargo, es superior a la de Reino Unido o Francia, y supera a la observada en países del Este de Europa⁵.

Actualmente, la esperanza media de vida al nacer en países desarrollados varía entre 77,6 y 78,4 años (Norteamérica y Europa, respectivamente). En Europa, la esperanza de vida se sitúa en los 83,2 años en el caso de las mujeres, y en 77,4 en los varones. España es el séptimo país en esperanza de vida mundial, con una media de 82,2 años, situándose por delante de otros países como Canadá o Francia^{6,7}.

Cuando se analiza el número personas mayores de 100 años, la población española es la segunda en el mundo con presencia relativa de centenarios (0,25‰), sólo por detrás de la japonesa. En 2013, este colectivo alcanza 12.033 personas, siendo previsible un incremento progresivo en las próximas décadas, llegando a más de 20.000 en 2023 y más de 50.000 antes de 2050^{2,3}. La **Tabla 1.1** muestra la proporción de personas mayores de 65 años y esperanza de vida en Europa (2012).

INTRODUCCIÓN

	POBLACIÓN > 65 AÑOS (%)	ESPERANZA DE VIDA AL NACIMIENTO (AÑOS)	
		HOMBRES	MUJERES
UNIÓN EUROPEA (27)	17,4	77,4	83,2
ALEMANIA	20,6	78,4	83,2
AUSTRIA	17,8	78,3	83,9
BÉLGICA	17,3	77,8	83,2
BULGARIA	18,8	70,7	77,8
CHIPRE	12,8	79,3	83,1
DINAMARCA	17,3	77,8	81,9
ESLOVAQUIA	12,8	72,3	79,8
ESLOVENIA	16,8	76,8	83,3
ESPAÑA	17,6	79,4	85,4
ESTONIA	17,2	71,2	81,3
FINLANDIA	18,1	77,3	83,8
FRANCIA	17,1	78,7	85,7
GRECIA	19,7	78,5	83,1
HUNGRÍA	16,9	71,2	78,7
IRLANDA	11,9	78,3	82,8
ITALIA	20,6	80,1	85,3
LETONIA	18,6	68,6	78,8
LITUANIA	18,1	68,1	79,3
LUXEMBURGO	14	78,5	83,6
MALTA	16,5	78,6	82,9
PAÍSES BAJOS	16,2	79,4	83,1
POLONIA	13,8	72,6	81,1
PORTUGAL	19,4	77,6	84
REINO UNIDO	16,9	79,1	83,1
REPÚBLICA CHECA	18,7	74,8	81,1
RUMANÍA	15	71	78,2
SUECIA	18,8	79,9	83,8

Tabla 1.1: Proporción de personas mayores de 65 años y esperanza de vida en Europa

La Comunidad Autónoma de Castilla y León, con 2.517.157 habitantes, constituye el 5,4% de la población total española y es la más extensa de España (94.225 Km²)⁸.

Aunque no existe un consenso respecto al concepto de zona o territorio rural (al no depender este término únicamente de connotaciones demográficas o geográficas, sino también de características culturales, económicas o antropológicas), según el Instituto Nacional de Estadística, este término definiría aquellos municipios con menos de 2.000 habitantes⁹. Sin embargo, se está empezando a aplicar el término de “rural” en estudios epidemiológicos para

INTRODUCCIÓN

designar aquellas zonas de baja densidad de población, con un estilo de vida basado tradicionalmente en la agricultura¹⁰.

Castilla y León está constituida por 2.126 municipios menores de 2.000 habitantes sobre un total de 2.248 (un 86% del territorio total de la región), lo cual permite afirmar que se trata de una Comunidad eminentemente rural, al menos en extensión. Este hecho explica además su baja densidad de población (26,7 hab./Km², aproximadamente la cuarta parte de la media nacional)¹¹.

El envejecimiento poblacional en Castilla y León es un hecho incuestionable ya que la proporción de habitantes mayores de 65 años es de 23,25%, superando ampliamente la media nacional. Es muy llamativa, además, la proporción de mayores de 85 años (4,25%, casi el doble de la media española)¹¹.

En relación a la esperanza de vida, Castilla y León es la cuarta Comunidad Autónoma en España, únicamente superada por Navarra, la Comunidad de Madrid y Castilla-La Mancha¹¹.

Sin embargo, esta Comunidad presenta una proporción relativa de personas mayores de 100 años muy superior a la media de los países occidentales (0,53‰ frente a 0,1‰), siendo comparable a otras regiones del planeta con alta longevidad como las islas de Okinawa (Japón), Cerdeña (Italia), la península de Nicoya (Costa Rica) y Loma Linda (California, EEUU)^{12,13}.

El envejecimiento poblacional en Castilla y León es especialmente destacable en el medio rural ya que, si bien es cierto que existe una pérdida progresiva de la población en la Comunidad Autónoma, se produce una reorganización geográfica a favor de las grandes ciudades y las cabeceras de comarca. Estos flujos migratorios, determinan el estancamiento de una población anciana en las áreas rurales en contraposición a la emigración de la población joven, continuando con un fenómeno iniciado en la segunda mitad del Siglo XX justificado por un cambio en el modelo productivo (receso del agrícola y desarrollo del sector industrial y servicios)¹⁴.

Este incremento en el número de personas mayores implica necesariamente un aumento de patologías asociadas al envejecimiento. Por otra parte, este grupo poblacional cuenta con unas necesidades crecientes, tanto a nivel sanitario como social y económico.

INTRODUCCIÓN

En **Tabla 1.2** pueden observarse las características demográficas de España y de la comunidad Autónoma de Castilla y León².

	REINO DE ESPAÑA	C.AUTÓNOMA DE CASTILLA Y LEÓN
POBLACIÓN TOTAL	46.704.314 hab.	2.517.157 hab.
>65 Años	8.262.395 hab. (17,69%)	585.473 hab. (23,25%)
> 85 Años	1.183.366 hab. (2,53%)	107.031 hab. (4,25%)
> 100 Años	12.033 hab. (0,25‰)	1.343 (0,53‰)
Superficie (Km ²)	504.645	94.225
Densidad de población (hab/Km ²)	92,54	26,71

Tabla 1.2: Características demográficas de España y Castilla y León (2013)

El envejecimiento supone un deterioro progresivo de las capacidades del individuo, tanto físicas como intelectuales, y esto puede manifestarse de maneras muy diversas: desde la pérdida de productividad laboral y autonomía, hasta el aumento de morbilidad y de mortalidad. El mencionado deterioro que sufren las personas de edad avanzada también afecta al entorno social de las mismas, especialmente a sus familiares o cuidadores.

En relación a las necesidades sanitarias, es evidente el mayor consumo de recursos por parte de las personas mayores ya que el envejecimiento en sí mismo supone un factor de riesgo para numerosas enfermedades, así como una mayor prevalencia de enfermedades crónicas en este grupo etario.

Debido a la creciente dependencia de las personas mayores, existe una gran repercusión en todos los componentes que constituyen el actual Sistema Nacional de Salud español (consumo de recursos en Atención Primaria y Especializada, ingresos hospitalarios, estancia de Centros de Día, prescripción farmacológica, etc.).

INTRODUCCIÓN

La demencia es una enfermedad degenerativa que implica una pérdida progresiva de las funciones cognitivas asociándose, además, alteraciones conductuales. Las actividades cotidianas del paciente se van alterando progresivamente, debido a su dependencia paulatina, y en un tiempo variable termina ocasionándole la muerte.

Con una prevalencia de la demencia de alrededor del 6 % en mayores de 65 años en España, se espera un incremento en el número de enfermos en los próximos años. Este incremento, aparte del ya mencionado aumento del número de personas mayores, se debe a que la prevalencia de la demencia está estrechamente relacionada con el aumento de la edad llegando hasta el 30% en mujeres y al 22% en varones mayores de 85 años¹⁵.

En 2011 las enfermedades del sistema nervioso fueron la 4ª causa de muerte en nuestro país a expensas, sobre todo, de la enfermedad cerebrovascular (confirmándose su tendencia creciente como causa de mortalidad con un incremento de 2,9% respecto al año anterior). Los datos publicados en el INE en relación a las enfermedades del sistema nervioso muestran también una mayor distribución entre la población femenina, alcanzándose una tasa de mortalidad de 50,2 fallecidos por 100.000 habitantes frente a los 33,4 por 100.000 fallecidos entre la población masculina. En este grupo de enfermedades, las demencias y la Enfermedad de Alzheimer (EA) fueron la 2ª causa de mortalidad, situándose en la 6ª y la 7ª causas respectivas de muerte en España para el conjunto de la población¹⁶.

El tratamiento integral de la demencia debería incluir, además del tratamiento farmacológico, otras medidas encaminadas a prolongar la autonomía del paciente, promoviendo terapias cognitivas y de rehabilitación a la vez que se controla su sintomatología conductual. Existen en el Sistema Nacional de Salud numerosos recursos destinados a tal fin. Sin embargo, los familiares que deben hacerse cargo del paciente con demencia tienen que afrontar unos elevados costes, y es necesario que reciban un adecuado soporte sociosanitario.

La realidad es que, en España, existe en general una gran escasez de recursos en este campo si se compara la situación con la de otros países de nuestro entorno europeo¹⁷.

INTRODUCCIÓN

Según el informe publicado por *Alzheimer's Disease International* en 2010¹⁸, el coste económico estimado de la demencia a nivel mundial fue de 453.000 millones de euros*. Del coste económico total, el 84% corresponde al gasto realizado por las familias y a los costes indirectos de la enfermedad, mientras que únicamente el 16% corresponde a la asistencia médica directa.

Paralelamente, de la distribución mundial del gasto destinado al tratamiento de los pacientes con demencia, el 70% corresponde a países desarrollados de las regiones del Oeste de Europa y Norteamérica. Estas diferencias se deben al diverso coste por paciente registrado en los países de rentas per cápita media-alta y alta (5.120 y 24.649 euros, respectivamente), frente a los de rentas media-baja y baja (2.332 y 651 euros, respectivamente)⁺.

Los costes relacionados con la renta familiar del cuidado de un paciente con demencia también son muy variables según la región, desde el 0,24% de la misma en países de rentas bajas, hasta el 1,24% en los de rentas altas (media del 1% de la economía familiar mundial).

En España, según determinados estudios¹⁹, el gasto medio por paciente y año asciende a los 19.000 euros, de los cuales, aproximadamente 10.000 euros corresponderían a gasto sanitario (consultas, fármacos, pruebas diagnósticas, etc...). En el año 2004, los costes totales en España derivados de las demencias se estimaron en 8.200 millones de euros, situándose por debajo de la media europea²⁰. Considerando únicamente los costes sanitarios (10.000 euros por paciente y año), junto con el incremento esperado en el número de pacientes con demencia hasta 2050, se puede prever un gasto de al menos 10.000 millones de euros en España (más del doble del actual: 4000 millones de euros)²¹.

Según lo expuesto, el impacto del envejecimiento poblacional en las sociedades desarrolladas y de las demencias supone uno de los retos más importantes que se tendrán que afrontar en los próximos años²².

* Coste calculado según el cambio Dólar americano-Euro en la fecha de edición del citado informe.

+ Renta per cápita: Es la relación entre el Producto Interior Bruto (PIB) y el número de habitantes de un país.

1.2. CONCEPTO DE DEMENCIA

1.2.1. *Deterioro cognitivo leve*

La transición desde el envejecimiento normal a la demencia suele presentarse de manera paulatina y representa un importante reto para el clínico la identificación precoz de los síntomas que puedan suponer la progresión hacia el síndrome demencial.

El envejecimiento normal conlleva el deterioro de numerosos procesos fisiológicos y, en relación a las funciones superiores, destacan alteraciones en la memoria, capacidades ejecutivas, rapidez del pensamiento y de razonamiento²³⁻²⁵.

Las primeras publicaciones que intentan definir los estadios intermedios entre el envejecimiento normal y la demencia surgen en el año 1962 con el concepto de “pérdidas de memoria benignas/malignas asociadas al envejecimiento” propuesto por Kral *et al*²⁶.

Desde las primeras publicaciones hasta el concepto actual de deterioro cognitivo leve (introducido por Flicker *et al*²⁷ y desarrollado por multitud de autores), se han descrito numerosas entidades clínicas, entre las que se encuentran: “Deterioro o Alteración de Memoria Asociado a la Edad” (DMAE)²⁸, “Deterioro Cognitivo Asociado a la Edad” (DCAE)²⁹, y “Trastorno Cognitivo No Demencia” (*Cognitive Impairment No Dementia*, CIND)³⁰. De forma paralela, la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) y la Asociación Americana de Psiquiatría también desarrollaron conceptos similares para definir alteraciones cognitivas que no alcanzaban el rango de demencia: “pérdida cognoscitiva leve” (CIE-10) y “pérdida neurocognoscitiva leve” (DSM-IV)^{31,32}.

A pesar de la multitud de conceptos para definir los estadios intermedios entre el envejecimiento normal y la demencia, los términos más utilizados en la actualidad son: la “Queja Subjetiva de pérdida de Memoria” (QSPM)³³⁻³⁵ y “Deterioro Cognitivo Leve” (DCL).

El diagnóstico de DCL es en la actualidad clínico, cognitivo y funcional; debiendo realizarse mediante pruebas que evalúen la alteración en las funciones superiores y su repercusión en las actividades de la vida diaria del paciente, corroboradas por un informador fiable³⁶.

INTRODUCCIÓN

Petersen *et al* desarrollaron ampliamente el concepto de DCL³⁷ y presentaron sus criterios diagnósticos (Tabla 1.3)³⁸. Por su parte, el *National Institute on Aging* y la *Alzheimer's Association* (NIA-AA) presentó nuevos criterios diagnósticos en 2011 (expuestos en la Tabla 1.4)³⁶.

•La pérdida cognitiva es referida por el enfermo y/o el familiar
•Hay una alteración objetiva de la memoria ($\geq 1,5$ DE por debajo de la media en los test correspondientes para la memoria episódica verbal o visual) para su edad o escolarización, que representa un deterioro
•Respecto a otras áreas cognitivas:
-Sin alteración, cuando se trata de un DCL-A unidominio -Alteración leve en otra/s función/es cognitiva/s, en el caso del DCL multidominio
•Funcionamiento cognitivo global intacto (en test generales cognitivos)
•Sin alteración de las actividades de la vida diaria ¹
•Ausencia de demencia
•Ausencia de otros procesos que puedan explicar la pérdida de memoria

¹ Actualmente se admite que puede haber una alteración no significativa

Tabla 1.3: Criterios diagnósticos de deterioro cognitivo leve (Petersen *et al*)

•Referir evidencia de preocupación respecto a un cambio de la cognición, en comparación con el estado previo del paciente.
•Presentar alteración en una o más funciones cognitivas:
-Memoria -Función ejecutiva -Atención -Lenguaje -Habilidades visoespaciales
•Preservar la independencia en las habilidades funcionales, aunque presente errores o le cueste más tiempo realizar las tareas más complejas (p.ej., realizar cuentas, pagar...)
•No presentar evidencia de demencia

Tabla 1.4: Criterios diagnósticos de deterioro cognitivo leve (2011)

En el proceso para el diagnóstico de DCL se incluyen diversas etapas y suele tener su origen en la preocupación del sujeto (corroboradas por un informador) sobre la pérdida de memoria u otras alteraciones en relación con el desarrollo de tareas complejas, que no interfieren significativamente en las actividades de la vida diaria.

La valoración cognitiva se realiza mediante diversos cuestionarios y, aunque no existe un consenso sobre el que aporta más utilidad para el diagnóstico de DCL, el más empleado es el *Mini Mental State Examination* (MMSE)³⁹. Otros cuestionarios empleados son: *Dementia*

INTRODUCCIÓN

Rating Scale, versión 2 (DRS-2)⁴⁰, *Memory Impairment Screen* (MIS)⁴¹, Test de Benton⁴², Test del Reloj (TdR)⁴³ y el Test de Alteración de Memoria (T@M)^{44,45}. Asimismo, existen baterías de test para la detección de las alteraciones cognitivas, como el Test cognitivo de Montreal (MoCA)⁴⁶, Test de los 7 minutos (T7M)⁴⁷ y el Eurotest⁴⁸, teniendo influencia en la sensibilidad diagnóstica el uso aislado o combinado de diversos test y baterías. Para valorar el estado de ánimo y otros aspectos neuropsicológicos, las escalas de Beck, Hamilton y Yesavage son frecuentemente utilizadas^{49,50}.

Inicialmente, el diagnóstico de DCL se basó únicamente en el hallazgo de déficit de memoria, pero más adelante se extendió a trastornos en otras áreas cognitivas, de tal manera que actualmente se aceptan dos tipos básicos de DCL: amnésico (DCL-A) y no amnésico (DCL-NA).

Por otra parte, según el tipo de funciones cognitivas alteradas, el DCL-A y DCL-NA puede ser subdividido en uni o multifunción.

TIPO BÁSICO	SUBTIPOS	CLÍNICA
AMNÉSICO (DCL-A)	DCL-A unifunción	Afectación pura de la memoria
	DCL-A multifunción	Afectación de la memoria y de otra área cognitiva al menos
NO AMNÉSICO (DCL-NA)	DCL-NA unifunción	Afectación de un área cognitiva distinta de la memoria
	DCL-NA multifunción	Alteración de dos áreas cognitivas al menos, distintas de la memoria

Tabla 1.5: Tipos de deterioro cognitivo leve (Petersen *et al*)

En el DCL existen, al igual que en las demencias, síntomas psicológicos y conductuales con un perfil similar al observado en la Enfermedad de Alzheimer (EA) leve, aunque se manifiestan con menor intensidad.

Existen, además, numerosas similitudes histopatológicas entre el DCL y la EA; de manera que algunos estudios muestran los característicos ovillos neurofibrilares y placas seniles presentes en la EA^{50,51}. Los estudios con radiofármacos marcadores de proteína β -amiloide (PET-PIB) en estudios de neuroimagen dinámica y la determinación de β -amiloide y proteína

INTRODUCCIÓN

τ en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con DCL-A han mostrado patrones muy similares a los de la EA hasta en un 60% de los mismos^{36,52}.

Para comprender la importancia del diagnóstico de DCL, hay que tener en cuenta la elevada tasa de conversión en demencia (frecuentemente a EA). Varios estudios muestran una mayor conversión a demencia en individuos con DCL frente a la población general, alcanzando una tasa de conversión anual estimada entre un 18-23,8%, siendo significativo el hecho de haberse detectado síntomas cognitivos en pacientes diagnosticados de EA hasta nueve años antes del diagnóstico⁵³⁻⁵⁵.

El riesgo de conversión en demencia y la rapidez con que esto sucede es mayor en el caso del DCL-A multifunción⁵⁶. Además, existen otros factores que implican mayor riesgo de conversión a demencia, como son: la edad, número de áreas neuropsicológicas alteradas, déficit en la codificación y el almacenamiento de la memoria, alteración incipiente en las actividades de la vida diaria y presencia del alelo APOE $\epsilon 4$ ⁵⁷.

Por otra parte, los datos aportados por neuroimagen y los biomarcadores también permiten hallar una correlación entre éstos y la conversión en demencia del DCL. Estos hallazgos son: la atrofia hipocámpica en la resonancia magnética, hipometabolismo cortical en la PET o hipoperfusión focal en SPECT, disminución de la proteína β -amiloide de 42 aminoácidos ($A\beta$ -42) y elevación de la proteína τ total (T- τ) y τ hiperfosforilada (P- τ) en el líquido cefalorraquídeo (LCR)^{58,59}. Según algunos estudios, la progresión del DCL a EA en función de los biomarcadores se pone de manifiesto con una $S=0.8$ para T- τ , 0.71 para $A\beta$ -42, 0.79 para P- τ y 0.78 para la combinación de T- τ y $A\beta$ -42^{60,61}.

1.2.2. Concepto y criterios diagnósticos del síndrome demencial

El síndrome demencial, se caracteriza por el déficit en más de un dominio cognitivo (clásicamente deterioro de la memoria y otras funciones cognitivas), sin alteración del nivel de conciencia, que supone una pérdida respecto a un nivel previo y reducción significativa del nivel funcional del paciente, frecuentemente acompañado de otras manifestaciones psicopatológicas y del comportamiento⁶²⁻⁶⁴.

INTRODUCCIÓN

Una definición del síndrome demencial actualizada es la propuesta por el *National Institute on Aging* y la *Alzheimer's Association* (NIA-AA)⁶⁵, siendo la demencia diagnosticada cuando se dan síntomas cognitivos o conductuales (neuropsiquiátricos) que:

1. Interfieren con la capacidad funcional en el trabajo o en las actividades cotidianas, y representan un declive con respecto a los niveles previos de funcionalidad y rendimiento, y no se explican por la presencia de un delirium ni de un trastorno psiquiátrico mayor.
2. El deterioro cognitivo es detectado y diagnosticado a través de la combinación de:
 1. La realización de una historia clínica con datos del paciente y de un informador reconocido, y
 2. Una evaluación cognitiva objetiva, ya sea un examen del estado mental rutinario o una evaluación neuropsicológica. Debería llevarse a cabo una evaluación neuropsicológica cuando la historia clínica y la evaluación rutinaria del estado mental no puedan aportar un diagnóstico fiable.
3. El deterioro cognitivo o conductual incluye un mínimo de dos de los siguientes dominios:
 1. Deterioro de la capacidad para adquirir y recordar información nueva; los síntomas incluyen: preguntas o conversaciones repetitivas, colocación errónea de pertenencias personales, olvido de sucesos o citas, perderse en una ruta familiar.
 2. Deterioro del razonamiento y del manejo de tareas complejas, juicio empobrecido; los síntomas incluyen: mal entendimiento de riesgos de seguridad, incapacidad para el manejo de finanzas, capacidad empobrecida para la toma de decisiones, incapacidad para planear actividades complejas o secuenciales.
 3. Deterioro de las capacidades visuoespaciales; los síntomas incluyen: incapacidad para reconocer rostros u objetos comunes o para encontrar objetos que están a la vista pese a una buena agudeza visual, incapacidad para manejar herramientas simples, o para orientar la ropa al cuerpo.

INTRODUCCIÓN

4. Deterioro de las funciones del lenguaje (hablar, leer, escribir); los síntomas incluyen: dificultad para encontrar las palabras adecuadas mientras se habla, vacilaciones; errores en el habla, en el deletreado y en la escritura.
5. Cambios en la personalidad, la conducta o el comportamiento; los síntomas incluyen: fluctuaciones insólitas del humor tales como agitación, deterioro de la motivación e iniciativa, apatía, pérdida de la iniciativa, retraimiento social, interés reducido en actividades anteriores, pérdida de empatía, conductas compulsivas u obsesivas, comportamientos socialmente inaceptables.

La diferenciación entre la demencia y el deterioro cognitivo leve se sustenta en la determinación de interferencia significativa en la capacidad funcional, en el trabajo o en las actividades cotidianas.

La demencia es un síndrome de etiología múltiple, generalmente de curso crónico, aunque no necesariamente irreversible ni progresivo.

Aunque la mayor parte de las demencias presentan una etiología degenerativa, frecuentemente acompañadas de progresión e irreversibilidad, existen algunas reversibles, una vez resuelta la causa desencadenante (p.ej: traumatismos craneoencefálicos, encefalopatía hipóxico-isquémica, hidrocefalia normotensiva, etc...)

El diagnóstico de demencia se realiza en base a términos de probabilidad ante la imposibilidad de confirmación anatomopatológica, por lo que se recurre a criterios diagnósticos.

Hasta la introducción de los propuestos por el NIA-AA en 2011, no existía un consenso acerca de los criterios diagnósticos del síndrome demencial y los más empleados habían sido los descritos por la Organización Mundial de la Salud, en su décima revisión (Clasificación Internacional de Enfermedades-CIE-10-)³¹, y la Sociedad americana de Psiquiatría (*Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders-DSM-IV-TR-*)⁶⁶.

Los criterios diagnósticos de la CIE y el DSM se exponen en las siguientes tablas:

INTRODUCCIÓN

A. Deterioro de la memoria:
1.-Alteración de la capacidad de registrar, almacenar, recuperar información nueva 2.-Pérdida de contenidos mnésicos relativos a la familia o el pasado
B. Deterioro del pensamiento y del razonamiento:
1.-Reducción en el flujo de ideas 2.-Deterioro en el proceso de almacenar información a. Dificultad para prestar atención a más de un estímulo a la vez b. Dificultad para cambiar el foco de atención
C. Interferencia significativa con la actividad cotidiana
D. Nivel de conciencia normal. Posibilidad de alteraciones episódicas
E. Síntomas presentes durante al menos 6 meses. El diagnóstico puede apoyarse en la evidencia de alteraciones en otras funciones corticales superiores como afasia, apraxia o agnosia.

Tabla 1.6: Criterios diagnósticos de demencia CIE-10

A. Desarrollo de déficit cognoscitivos múltiples que se manifiesten por:
(1)Alteración de la memoria (alteración de la capacidad de aprender nueva información o de recordar información previamente aprendida). (2)Una o mas de las siguientes alteraciones cognoscitivas: -Afasia (alteración del lenguaje) -Apraxia (deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras, a pesar de que la función motora esté intacta. -Agnosia (fallo en el reconocimiento de o identificación de objetos,a pesar de que la identificación sensorial esté intacta.) -Funciones ejecutivas (p.ej, planificación,organización, secuenciación y abstracción).
B. Los déficit cognoscitivos en cada uno de los criterios A1 y A2 provocan un deterioro significativo en la actividad laboral o social y representan una merma importante del nivel previo de actividad.
C. Los déficit no aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium.

Tabla 1.7: Criterios diagnósticos de demencia DSM-IV-TR

En el caso de los criterios CIE-10, cabe destacar que se emplean más frecuentemente en Europa, mientras que el uso de los de DSM-IV-TR se encuentran más extendidos en los Estados Unidos y Canadá.

Aunque los criterios diagnósticos no se diferencian sustancialmente en el concepto de demencia en sí, los criterios CIE-10 presentan un perfil más restrictivo al exigir la presencia

INTRODUCCIÓN

de un informador, además de demostrar los déficits mediante exploración neuropsicológica. Asimismo exigen, además de afectación sociolaboral, alteración de las actividades básicas de la vida diaria.

Por otra parte, los criterios CIE-10 están más orientados a la investigación epidemiológica ya que, en sus orígenes, la Clasificación Internacional de las Enfermedades se concibió como un medio de clasificación de morbilidad y mortalidad de las mismas con fines estadísticos y de registros hospitalarios. Al exigirse mediante los criterios CIE-10 la presencia de síntomas durante al menos 6 meses se añade un criterio cronológico. Por otra parte los criterios DSM-IV-TR presentan una orientación más clínica.

En los criterios DSM IV-TR se exige la presencia de un trastorno en la memoria, así como, al menos un déficit entre afasia, apraxia, agnosia o funciones ejecutivas. Estos criterios contemplan el carácter evolutivo de la demencia con la necesidad de verificar un deterioro funcional del sujeto con respecto a un nivel previo.

Las limitaciones fundamentales de los criterios expuestos son la sobrevaloración del déficit mnésico frente al resto de funciones cognitivas, la infravaloración de las alteraciones conductuales y, por último, el criterio temporal arbitrario de seis meses (demasiado prolongado dada la existencia de demencias de rápida evolución).

En el ámbito de la investigación neuroepidemiológica de la demencia se recurre a otros criterios que se basan en escalas o distintos tipos de entrevista, destacando el *Geriatric Mental State Schedule* (GMS)^{67,68}, el *Comprehensive Assessment and Referral Evaluation* (CARE)⁶⁹ y el *Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination* (CAMDEX)⁷⁰.

El CAMDEX está adaptado a nuestro medio y permite el diagnóstico de demencia y sus subtipos⁷¹. En la actualidad ya se emplea la versión CAMDEX-R, mejorando su capacidad diagnóstica⁷².

1.3. CLASIFICACIÓN ETIOPATOGENICA: SUBTIPOS DE DEMENCIA

1.3.1. Síndrome demencial cortical y subcortical

En la actualidad aun no existe un sistema de clasificación de las demencias de acuerdo con la “medicina basada en la evidencia” y por tanto se trata de un tema controvertido⁷³.

Sin embargo, entre los sistemas clásicos de clasificación de las demencias destacan los basados en criterios etiopatogénicos⁷⁴ y topográficos⁷⁵. También se pueden clasificar según criterios no clínicos: neuropatológicos, moleculares y genéticos⁷⁶.

La clasificación etiopatogénica de las demencias distingue tres tipos de demencia:

1.-Demencias primarias o degenerativas.

-Enfermedad de Alzheimer.

-Demencias asociadas a parkinsonismo.

a) Enfermedad por Cuerpos de Lewy.

b) Complejo Parkinson-demencia.

-Demencia frontotemporal.

-Otras demencias primarias.

2.-Demencias secundarias.

3.-Demencias mixtas (también llamadas combinadas o de etiología múltiple).

La clasificación propuesta por la Sociedad Española de Neurología (SEN) en 2009 se muestra a continuación (**Tabla 1.8**)⁷⁴.

INTRODUCCIÓN

1.- Demencias degenerativas
1.a. Enfermedades degenerativas en las que la demencia es una de las manifestaciones principales
<ul style="list-style-type: none"> -Enfermedad de Alzheimer -Demencia con cuerpos de Lewy -Degeneración lobular frontotemporal -Demencias por priones -Otras demencias infrecuentes
1.b. Enfermedades degenerativas en las que la demencia puede formar parte del cuadro clínico
<ul style="list-style-type: none"> -Corea de Huntington -Degeneración corticobasal -Parálisis supranuclear progresiva -Enfermedad de Parkinson -Enfermedad de la motoneurona
2.- Clasificación de las demencias vasculares.
2.a. Isquémicas
<ul style="list-style-type: none"> -Demencia multiinfarto -Demencia por infarto estratégico -Estado lacunar -Leucoencefalopatía subcortical arterioesclerótica (enfermedad de Binswanger) -Angiopatías hereditarias -Angiopatía hipertensiva y arterioesclerótica -Vasculitis -Otras demencias infrecuentes
2.b. Isquémicas hipóxicas
<ul style="list-style-type: none"> -Encefalopatía difusa anóxica isquémica o restringida debido a vulnerabilidad selectiva -Infartos incompletos de la sustancia blanca -Infartos de zonas fronteras
2.c. Hemorrágicas
<ul style="list-style-type: none"> -Hematoma subdural crónico -Hemorragia subaracnoidea -Hematoma cerebral -Angiopatía amiloidea
2.d. Combinadas

Tabla 1.8: Clasificación de las demencias (SEN, 2009)

El concepto de “demencia degenerativa” hace alusión al tipo de demencia ocasionado por lesiones histopatológicas consistentes en la pérdida de la estructura y la función neuronal, así

INTRODUCCIÓN

como de la sinapsis, como consecuencia del depósito cerebral de agregados proteicos insolubles intra y/o extracelulares. Cada depósito proteico específico tiende a seguir un patrón topográfico correlativo con las manifestaciones clínicas que definen cada tipo de demencia.

Según lo expuesto, en las demencias primarias existiría un trastorno en el metabolismo neuronal que implicaría una hipofunción o pérdida de sinapsis o neuronas con el consecuente depósito de agregados proteicos en las áreas cerebrales correspondientes.

De manera similar, en las demencias secundarias existiría un trastorno neuronal o sináptico, pero en este caso por causas externas al metabolismo neuronal.

Por último, en las demencias combinadas existe de forma simultánea más de una causa suficiente para ocasionar un síndrome de demencia.

Atendiendo a la localización topográfica de las lesiones histológicas que causan el síndrome de demencia se puede distinguir:

- Demencia cortical.
- Demencia subcortical.
- Demencia global.
- Demencia de inicio focal.

1.3.1.1. Demencia cortical

En las demencias corticales, las manifestaciones clínicas son el resultado de la alteración en el procesado de información a nivel de las distintas áreas de asociación neocorticales⁷⁶.

De este modo, en función de las áreas afectadas se producirían diferentes síntomas predominantes, existiendo una correlación topográfica: afasia (corteza lingüística), apraxia (corteza motora superior), agnosia, inatención, alucinaciones (corteza sensorial), alteraciones del comportamiento y de la conducta (corteza frontal y prefrontal), amnesias (corteza entorrinohipocámpica).

Cabe destacar, entre las agnosias, el caso de la anosognosia o falta de conciencia de enfermedad, relacionado por algunos autores con alteraciones en las regiones corticales

INTRODUCCIÓN

mediales témporo-parietales y laterales fronto-parietales, aunque actualmente se requieren más estudios en este campo.

En los pacientes con demencia cortical la alteración en la memoria a corto plazo, el almacenamiento y la recuperación de la información son síntomas característicos. Este hecho se pone de manifiesto a través de los test que evalúan el reconocimiento y aprendizaje de objetos, así como su recuerdo diferido.

También son características, en las demencias corticales, las conductas estereotipadas (por “liberación” de los ganglios basales) o conductas “ligadas al estímulo”, por la pérdida de la inhibición frontal⁷⁷.

Los trastornos más representativos de las demencias corticales lo constituyen la Enfermedad de Alzheimer (EA) y las demencias frontotemporales (DFT)⁷⁸.

1.3.1.2. Demencia subcortical

En este grupo de demencias, las estructuras alteradas que originan las diferentes manifestaciones clínicas engloban tanto núcleos grises como sustancia blanca localizada a nivel subcortical, incluyendo el tronco del encéfalo y cerebelo⁷⁶.

En relación con la afectación de la sustancia blanca subcortical, ha surgido un novedoso concepto conocido como “*white matter dementia*”, para explicar los síntomas cognitivos derivados de la afectación en dicha localización. Se observan de manera predominante en la demencia vascular (pequeño vaso), aunque también puede observarse en otros trastornos como la hidrocefalia crónica del adulto, enfermedades desmielinizantes o traumatismos craneoencefálicos (TCE)^{79,80}.

Asimismo, existe también un papel aún no bien conocido del cerebelo en el procesado de funciones cognitivas (lenguaje, memoria, aprendizaje, planificación y atención) y la regulación de la conducta, habiéndose descrito un síndrome “cognitivo-afectivo” en los trastornos cerebelosos^{81,82}.

Las manifestaciones clínicas características en las demencias subcorticales varían desde alteraciones en las funciones superiores con un perfil diferente al de las demencias corticales (se alteran la capacidad de abstracción, habilidades matemáticas y capacidades ejecutivas,

INTRODUCCIÓN

existiendo ausencia de afasia, apraxia o agnosia), hasta trastornos en la conducta y cambios de humor (manifestados frecuentemente mediante labilidad emocional)⁸³.

La alteración de la memoria, a diferencia de la demencia cortical, se halla más relacionada con la pérdida de la capacidad para organizar y recuperar la información aprendida. Los síntomas mencionados se acompañan frecuentemente de despistes, olvidos y enlentecimiento del pensamiento. Por otra parte, la discapacidad en la función ejecutiva se relaciona con la alteración de los circuitos fronto-subcorticales .

Ejemplos característicos de este tipo de demencia lo constituyen la Enfermedad de Parkinson (EP), la Enfermedad de Huntington (EH) o la parálisis supranuclear progresiva (PSP), aunque también se ha observado el patrón subcortical en patologías cerebrales vasculares, infecciosas o inflamatorias⁸⁴.

1.3.1.3. Demencia global

En este tipo de demencia, se incluyen lesiones tanto a nivel cortical como subcortical de forma simultánea, generalizada e intensa, siendo frecuentes en estados avanzados de demencia que pudieron ser corticales o subcorticales de inicio. Los pacientes afectados por este tipo de demencia se encuentran con frecuencia en un estado de déficit cerebral profundo, con desconexión del medio, incontinencia de esfínteres y estado vegetativo⁸⁵.

3.1.4. Demencias de inicio focal

El hallazgo característico que define a este tipo de demencia es la presencia, a nivel histopatológico, de lesiones circunscritas cuya traducción clínica supone una afectación cognitiva selectiva^{86,87}. Puesto que se trata de un grupo muy heterogéneo, las manifestaciones de demencia son extraordinariamente variables, tanto en grado como en el momento de aparición. Según una distribución topográfica, se pueden distinguir:

- Alteraciones frontotemporales.
- Alteraciones de la corteza posterior (occipito-parietal).

INTRODUCCIÓN

En la demencia frontotemporal se pueden observar los síntomas característicos de las demencias corticales con afectación frontal coexistiendo con trastornos del habla y del lenguaje (disfasia progresiva no fluente, anartria primaria progresiva y demencia semántica).

Las lesiones de la corteza occipito-parietal pueden cursar con dispraxia o alteraciones visuales por disfunción cortical occipital (atrofia cortical posterior)⁸⁸.

1.3.2. Demencias degenerativas primarias

1.3.2.1. Enfermedad de Alzheimer

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una demencia degenerativa primaria que clásicamente se ha considerado una entidad clínico-patológica, en la que se observa la asociación de deterioro cognitivo con la presencia de unas estructuras características a nivel histológico: ovillos neurofibrilares y placas seniles.

Se trata del tipo de demencia más frecuente y en la mayor parte de los casos su aparición es esporádica, aunque existen formas familiares de transmisión autosómica dominante.

En la actualidad, debido a la irrupción de los denominados biomarcadores y el desarrollo de la neuroimagen, se está llevando a cabo una evolución conceptual hasta definir la EA como una entidad clínico-biológica. La base de este cambio de concepto se encuentra en que las alteraciones histopatológicas que antiguamente podían encontrarse únicamente en las necropsias de los pacientes con EA pueden ser detectadas de forma indirecta en la actualidad a través de los biomarcadores y la neuroimagen, facilitándose el diagnóstico precoz y permitiendo definir fases precoces de la enfermedad.

Desde el punto de vista clínico, la forma más habitual de presentación de la EA es mediante un síndrome demencial con pérdida de memoria episódica con afectación posterior del lenguaje, habilidades visoespaciales, capacidades constructivas, praxis motoras y funciones ejecutivas. Las disfunciones mencionadas suelen ir frecuentemente acompañadas de síntomas psicológicos y conductuales y, en conjunto, se irá afectando progresivamente la autonomía en las actividades de la vida diaria del paciente.

A nivel histopatológico, las lesiones características lo constituyen alteraciones en la histología cerebral, tanto a nivel parenquimatoso (depósitos de proteína β -amiloide que forman placas

INTRODUCCIÓN

seniles u ovillos neurofibrilares, a los que se asocia angiopatía amiloidea) como intracelular (depósitos de proteína τ hiperfosforilada).

Actualmente puede detectarse proteína τ total (T- τ), proteína τ hiperfosforilada (P- τ) y péptido β -amiloide en el líquido cefalorraquídeo, cuya variación sobre sus niveles normales sugiere la presencia de lesiones histopatológicas características de la EA³⁶.

En la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo leve existe una atrofia que se traduce en la pérdida del volumen de determinadas áreas cerebrales implicadas en la memoria (el hipocampo y el córtex entorrinal). La cuantificación de esta pérdida volumétrica es posible mediante Resonancia Magnética (RM).

La fluorodeoxiglucosa (FDG) es un análogo de la glucosa que no puede ser metabolizado y que actúa como ligando en la PET (*Positron Emission Tomography*).

En la PET de los pacientes con EA se observan alteraciones en el metabolismo de la glucosa de determinadas áreas como son el giro cingulado posterior, el córtex de asociación temporoparietal y la región hipocampal.

En 2004, se publicaron estudios con PET en sujetos con EA, utilizando el compuesto Pittsburg B (PiB), un trazador ligando de amiloide. El PiB es un trazador derivado de la Tioflavina T con elevada afinidad por los depósitos de β -amiloide fibrilar y buena penetrabilidad en el sistema nervioso central. La captación de PiB se correlaciona con bastante exactitud con los depósitos de beta-amiloide y por tanto, con las regiones cerebrales más afectadas en la EA⁸⁹. En un reciente estudio, se ha hallado una correlación semicuantitativa entre depósitos de β -amiloide en necropsias de pacientes a los que se había realizado un seguimiento durante 2 años con PET, utilizando Florbetapir F-18 como radiotrazador⁹⁰.

Los criterios diagnósticos para el diagnóstico formal de la EA fueron publicados por el *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRA) en 1984⁹¹, permaneciendo vigentes durante más de 20 años, hasta que en 2011 fueron publicados por el *National Institute on Aging* y la *Alzheimer's Association* (NIA-AA) los criterios diagnósticos actuales⁶⁵.

INTRODUCCIÓN

De forma paralela, Dubois *et al* han aportado durante los últimos 3 años un nuevo léxico en relación con la EA. La aplicación en la práctica clínica de los criterios del NIA-AA y del nuevo léxico propuesto por Dubois se ve limitada al no existir aún una adaptación lingüística consensuada en relación con los conceptos propuestos^{92,93}. La terminología desarrollada por Dubois *et al* se desarrolla a continuación:

- ***Enfermedad de Alzheimer (EA)***

La nueva definición de EA implica la aparición de los primeros síntomas específicos de la enfermedad e incluye las fases de “predemencia” y “demencia”. El término engloba todas las manifestaciones clínicas posibles, sin quedar restringido al síndrome demencial. El diagnóstico se establece *in vivo*, mediante la presencia de dos requisitos imprescindibles, uno de ellos clínico (alteraciones cognitivas), y otro basado en el hallazgo de biomarcadores (proteína τ total, proteína τ hiperfosforilada, péptido β -amiloide en el líquido cefalorraquídeo, captación de trazadores específicos de amiloide en la PET, atrofia temporal en RM, hipometabolismo de fluorodeoxiglucosa temporal o parietal). La presentación clínica puede ser típica o atípica.

- ***Enfermedad de Alzheimer prodrómica*** (“Etapa predemencia de la EA”)

Este término define la etapa sintomática precoz (predemencia) de la EA, en la que se evidencian síntomas y biomarcadores sugerentes de los cambios histopatológicos característicos de la EA. Los síntomas pueden incluir pérdidas puntuales de memoria de perfil hipocámpico (caracterizado por déficits en recuerdo libre y recuerdo facilitado detectados en la evaluación neuropsicológica), no lo suficientemente llamativos como para alterar las actividades instrumentales de la vida diaria (por lo que no se justificaría el diagnóstico de demencia).

- ***Demencia por Enfermedad de Alzheimer***

Este término se refiere a la fase de la EA en la que los síntomas cognitivos son lo suficientemente graves como para interferir en las actividades instrumentales de la vida diaria, requisito imprescindible para definir un síndrome demencial junto con la presencia de alteraciones cognitivas.

INTRODUCCIÓN

- ***Enfermedad de Alzheimer típica***

Con este término se define la forma más común del fenotipo clínico de la EA, caracterizado por una pérdida significativa y precoz de la memoria episódica (síntoma dominante durante toda la evolución de la enfermedad), seguida o asociada a otras alteraciones cognitivas (disfunciones ejecutivas, visuoespaciales, del lenguaje, apraxia...) junto con alteraciones neuropsiquiátricas. El diagnóstico se complementa con la detección de biomarcadores.

- ***Enfermedad de Alzheimer atípica***

Este término se usa para referirse a los fenotipos clínicos menos comunes (aunque bien definidos) que pueden presentarse con las alteraciones histopatológicas del Alzheimer. Estos síndromes incluyen: afasia primaria progresiva no fluente, afasia logopénica, variante frontal de la EA y atrofia cortical posterior. La suma de los síndromes descritos junto con el hallazgo de biomarcadores refuerza el diagnóstico.

- ***Enfermedad de Alzheimer combinada***

En este caso, se incluyen aquellos pacientes que cumplen todos los criterios diagnósticos para la EA típica que, además, presentan hallazgos clínicos, biológicos o de neuroimagen sugerentes de comorbilidad (patología cerebrovascular o enfermedad por cuerpos de Lewy).

- ***Etapas Preclínicas de la Enfermedad de Alzheimer*** (incluye la “Etapa asintomática de riesgo para EA” y “EA presintomática”).

Estos términos aluden en ambos casos a aquellos periodos asintomáticos comprendidos entre la aparición de las primeras lesiones histopatológicas características de la EA y los primeros síntomas cognitivos específicos. Se distinguen dos casos:

- Etapa asintomática de riesgo para EA

En este caso, se evidencia amiloidosis cerebral *in vivo* a través de la presencia de biomarcadores. Dada la imposibilidad de predecir la traducción clínica de

INTRODUCCIÓN

estos cambios anatomopatológicos, esta etapa es etiquetada como “de riesgo” para el desarrollo de EA.

- EA presintomática

Se aplica este concepto para aquellos sujetos que desarrollarán de forma indefectible EA y se reserva únicamente para los pertenecientes a familias con EA monogénica (EA infrecuente debida a transmisión autosómica dominante).

- *Histopatología de Alzheimer*

Este término se reserva para las lesiones anatomopatológicas características de la EA (placas seniles, ovillos neurofibrilares, pérdida sináptica y angiopatía amiloidea cortical), independientemente de la traducción clínica de dichas lesiones.

- *Deterioro Cognitivo Leve*

Con este concepto se define aquellas situaciones en las que el sujeto presenta DCL sin una repercusión significativa en las actividades instrumentales de la vida diaria. Se trata de un diagnóstico de exclusión, en la que los síntomas del sujeto no pueden ser atribuidos a otras causas, y tampoco cumple criterios de EA prodrómica bien por no cumplir criterios clínicos, bien por no poder demostrarse la presencia de biomarcadores.

1.3.2.2. Demencias asociadas a parkinsonismo

Las demencias asociadas a parkinsonismo se caracterizan por presentar síntomas motores clásicos parkinsonianos junto con deterioro cognitivo de intensidad variable.

Se subdividen en:

- Enfermedad por Cuerpos de Lewy (*Dementia with Lewy Bodies, DLB*).

- Demencia asociada a enfermedad de Parkinson (*Parkinson Disease Dementia, PDD*).

1.3.2.2.1. Enfermedad por cuerpos de Lewy (DLB)

La DLB se caracteriza por la asociación de deterioro cognitivo fluctuante, parkinsonismo y síntomas psicóticos desde el punto de vista clínico, con estructuras patológicas características

INTRODUCCIÓN

en la corteza cerebral (y frecuentemente en los núcleos subcorticales): cuerpos y neuritas de Lewy⁷⁴.

La demencia cursa frecuentemente con fluctuación de los déficits cognitivos y del nivel de conciencia, mientras que el parkinsonismo suele ser de predominio acinético y habitualmente simétrico, con afectación precoz de la marcha. El parkinsonismo puede estar ausente hasta en un 25% de los pacientes, lo que dificulta el diagnóstico. Los síntomas psicóticos que se observan más frecuentemente en la DLB son alucinaciones visuales e ideas delirantes estructuradas. Son frecuentes, asimismo, trastornos en la conducta (tanto durante la vigilia como en el sueño REM), hipersomnia, disfunción autonómica, caídas y, por último, hipersensibilidad a los neurolépticos.

Las lesiones patológicas características, los cuerpos y las neuritas de Lewy, consisten en agregados patológicos de α -sinucleína depositados en el área límbica, la corteza y el tronco cerebral. Se observan también placas seniles, características de la EA.

Para el diagnóstico de la DLB se recurre en la actualidad a los criterios de McKeith *et al*, formulados en 1996 y revisados en 2005^{94,95} (véase *Anexo I, Tabla A.I.5*).

1.3.2.2.2. Demencia asociada a enfermedad de Parkinson (PDD)

La demencia asociada a la enfermedad de Parkinson es la que aparece en el contexto de una enfermedad de Parkinson típica establecida, y que afecta a más de un dominio cognitivo, principalmente la atención y la función ejecutiva visuoespacial⁹⁶

Para un diagnóstico diferencial operativo en la práctica clínica, se ha establecido por consenso el criterio temporal de un año entre parkinsonismo y deterioro cognitivo en la PDD en el contexto de EP ya establecida, mientras que en la DLB el deterioro cognitivo aparece antes de ese periodo o de forma simultánea a los síntomas parkinsonianos⁹⁴.

Las alteraciones histológicas observadas son similares a la DLB, siendo frecuente la presencia concomitante con las lesiones observadas en la EA, por lo que existe controversia en la actualidad sobre la independencia de estas entidades⁹⁵.

INTRODUCCIÓN

Los criterios diagnósticos para PDD probable o posible fueron formulados en 2007 por Emre *et al*⁹⁷ (*véase Anexo I, Tabla A.I.4*), existiendo una reciente revisión y adaptación a nuestro medio por parte de la SEN en 2009⁹⁶.

1.3.2.3. Demencia frontotemporal

La demencia frontotemporal (DFT) constituye la manifestación clínica en la esfera cognitiva de un grupo de enfermedades neurodegenerativas conocidas como degeneraciones lobulares frontotemporales (DLFT).

Las DLFT se caracterizan clínicamente por alteraciones predominantes del comportamiento y/o del lenguaje mientras que, a nivel histológico se observa atrofia cerebral focal de los lóbulos frontales y/o temporales, que puede ser simétrica o asimétrica. No se suele afectar de forma predominante ni la memoria ni las habilidades espaciales⁹⁸.

La DFT es poco frecuente, pero constituye la segunda causa de demencia en menores de 65 años tras la EA. Existe historia familiar de DFT en un 20-40% de los pacientes, existiendo sólo en un 10-15% un patrón de herencia autosómica dominante.

Se distinguen en la práctica clínica tres grandes síndromes⁹⁹:

- Variante frontal de las DLFT (la más frecuente).
- Afasia progresiva no fuente (APNF).
- Demencia semántica (DS).

En la variante frontal de las DLFT se evidencia un predominio de los síntomas conductuales (de inicio precoz) que afectan a la esfera social, donde se incluye desinhibición, labilidad emocional, hiperfagia, falta de juicio, hiperoralidad y anosognosia, entre otros síntomas.

En la APNF se observa de forma precoz un trastorno en el lenguaje expresivo, que pasa a ser hipofluente y asocia con frecuencia logopenia, anomia, agramatismo y trastorno de repetición. Aunque el trastorno en el lenguaje es la manifestación más precoz en la APNF, no es infrecuente una progresión hacia síntomas frontales (trastornos conductuales) o apraxia.

La DS se caracteriza por una alteración precoz y progresiva de la comprensión de las palabras con lenguaje hiperfluente, anomia y pérdida progresiva de los contenidos semánticos de las

INTRODUCCIÓN

palabras, conceptos y objetos. Al igual que la AFNF pueden existir manifestaciones clínicas posteriores de afectación frontal o apraxia.

Aunque inicialmente no suele haber afectación de la memoria ni apraxia, puede asociarse en cualquiera de las tres formas de DLFT parkinsonismo o enfermedad de la neurona motora (ENM).

La evolución puede ser muy heterogénea y a menudo es difícil distinguir las DLFT de la EA. Sin embargo, el predominio de síntomas conductuales o trastornos del lenguaje en las fases iniciales, junto con una progresión más rápida en las DLFT suele facilitar su diferenciación en el momento del diagnóstico.

Desde el punto de vista anatomopatológico, se observa en las DLFT atrofia de los lóbulos frontales y/o temporales con afectación eventual de los ganglios basales. A nivel histopatológico, en función de las distintas inclusiones proteicas presentes se distinguen varios subtipos neuropatológicos de DLFT^{100,101}. Entre los depósitos proteicos observados (proteínas τ , TDP-43, FUS *-fused in sarcoma-* y progranulina), los más frecuentes son los de proteínas tau o TDP-43 (85-90%).

Para el diagnóstico de la DFT se emplean diversos criterios diagnósticos en la actualidad, como los de McKahn¹⁰², Gregory-Hodges¹⁰³ o Lund-Manchester¹⁰⁴. (*véase Anexo I, Tablas A.I.6-A.I.8*).

1.3.2.4. Demencia en otras enfermedades neurodegenerativas

La demencia puede manifestarse en numerosas enfermedades del sistema nervioso. Otras enfermedades neurodegenerativas que pueden cursar con demencia son: la parálisis supranuclear progresiva (PSP), degeneración corticobasal o enfermedad de Huntington.

Existen, sin embargo otras entidades menos frecuentes que pueden presentar deterioro cognitivo: enfermedades priónicas, demencia con gránulos argirófilos, degeneraciones espinocerebelosas, leucodistrofias, enfermedad de Hallervorden-Spatz, encefalopatía familiar con cuerpos de neuroserpina, amiliodosis familiar británica y danesa, demencia con cuerpos de inclusión intranucleares, etc...

INTRODUCCIÓN

1.3.2.4.1. Parálisis supranuclear progresiva (PSP)

Se trata de una enfermedad neurodegenerativa incluida entre las degeneraciones lobulares frontotemporales dadas sus características neuropatológicas: depósitos de proteína tau (isoformas 4R) en neuronas y glía en determinadas zonas de los ganglios basales y el tronco cerebral.

Clínicamente se caracteriza por trastornos en la marcha, caídas, alteraciones posturales, parkinsonismo rigidoacinéptico de predominio axial, alteraciones oculomotoras, parálisis pseudobulbar, y alteraciones cognitivas frontosubcorticales¹⁰⁵.

1.3.2.4.2. Degeneración corticobasal (DCB)

La degeneración corticobasal (DCB) se incluye dentro de las degeneraciones lobulares frontotemporales y se caracteriza por una pérdida neuronal en la corteza frontoparietal, y sustancia negra con placas astrocíticas, células abalonadas acromáticas e inclusiones de proteína τ (isoformas 4R) en neuronas y glía.

El término de DCB se reserva cuando existe confirmación anatomopatológica. Sin embargo, suele ir acompañada de una semiología característica, constituyendo el “síndrome corticobasal”. Los síntomas observados incluyen apraxia asimétrica, disfunción frontoparietal, sensación de miembro extraño, pérdida de sensibilidad cortical, mioclonias, distonía focal y signos de parálisis supranuclear de la mirada. Por otra parte, la histopatología de la DCB puede dar lugar también a otros síndromes clínicos⁹⁹.

1.3.2.4.3. Enfermedad de Huntington (EH)

Se trata de una enfermedad degenerativa de herencia autosómica dominante, debida a la mutación del gen de la huntingtina (comosoma 4), que origina una proteína de función desconocida pero cuya alteración origina una expresión del triplete CAG que afecta a fundamentalmente a neuronas espinosas del estriado.

La Enfermedad de Huntington (EH), cursa con alteraciones motoras (corea, distonía, temblor y rigidez), cognitivas (memoria, función ejecutiva, habilidades visio perceptivas y visuomotoras) y psiquiátricas (irritabilidad, manía, depresión, psicosis o trastorno obsesivo-compulsivo).

INTRODUCCIÓN

Los trastornos cognitivos suelen aparecer en fases avanzadas, con la excepción de las formas juveniles de EH (variante de Westphal)¹⁰⁶.

1.3.3. Demencias secundarias o sintomáticas

Las demencias secundarias o sintomáticas son aquellas en las que, a diferencia de las degenerativas primarias, existe una disfunción o pérdida de neuronas por causas externas al metabolismo neuronal¹⁰⁷. Constituyen un grupo heterogéneo donde se incluyen la mayoría de las causas reversibles del síndrome demencial. Sin embargo, en la práctica, la frecuencia de curación clínica o reversibilidad es baja¹⁰⁸ (aunque en la literatura médica se hallan documentados casos con muy buena respuesta al tratamiento como en el caso de hipotiroidismo, vasculitis, y encefalopatía por tiroiditis de Hashimoto, por citar algunos ejemplos)¹⁰⁹.

En cualquier caso, La importancia del diagnóstico de las demencias secundarias radica en la conveniencia de excluirlas antes de diagnosticar una demencia degenerativa primaria.

La **Tabla 1.9** muestra las causas más frecuentes de demencias secundarias⁸⁴.

1.3.3.1. Demencia vascular y subtipos

La demencia vascular (DV) se incluye en el grupo de demencias secundarias e incluye todos los casos de demencia que resultan de lesiones vasculares isquémicas o hemorrágicas, así como por hipoperfusión cerebral de naturaleza circulatoria y aquellos casos de demencias mixtas vasculares-degenerativas¹¹⁰⁻¹¹².

Para que se considere la demencia de tipo vascular deben existir tres condiciones: coexistencia de demencia y lesiones vasculares, así como una relación razonable entre los dos requisitos anteriores.

Debido a la localización de las lesiones, el síndrome clínico puede incluir diversas manifestaciones según el nivel afectado (cortical o subcortical).

INTRODUCCIÓN

El concepto de DV parte de una idea relativamente sencilla, sin embargo, se trata de un concepto que en la actualidad sigue siendo objeto de discordia, de difícil clasificación y con escasa unanimidad en cuanto a la aplicación de sus criterios diagnósticos.

Los criterios diagnósticos aceptados en la actualidad se dividen en dos grandes grupos: los representados por el DSM-IV y CIE-10 (muy generales y poco operativos en la práctica clínica), y los propuestos por *National Institute of Neurological Disorders and Stroke and The Association Internationale pour la Recherche et L'Enseignement en Neurociencias* (NINDS-AIREN), junto con el *State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers* (ADDTC), más específicos.

1.-Demencias vasculares
2.-Demencia por procesos expansivos intracraneales
-Hidrocefalia crónica del adulto -Tumores
3.-Demencias de origen infeccioso
-Demencia por VIH -Demencias priónicas -Neurosifilis -Enfermedad de Whipple -Meningoencefalitis crónicas -Virus
4.-Demencias de otros orígenes
•Origen endocrinológico
-Hipotiroidismo, disfunción tiroidea -Disfunción suprarrenal -Disfunción paratiroidea -Otros
•Origen metabólico
-Degeneración hepatolenticular (Wilson) -Enfermedad de depósitos perioxomales -Leucodistrofias -Enfermedad de los cuerpos poliglucosanos -Degeneración hepatocerebral adquirida -Uremia -Porfirias

Tabla 1.9: Causas de demencia secundaria

INTRODUCCIÓN

•Origen carencial
<ul style="list-style-type: none">-Déficit de vitamina B₁₂-Déficit de ácido fólico-Déficit de niacina-Déficit de tiamina
•Origen tóxico
<ul style="list-style-type: none">-Demencia alcohólica-Fármacos-Metales-Compuestos orgánicos-Demencia dialítica-CO, otros
•Patología desmielinizante
<ul style="list-style-type: none">-Esclerosis en placas-Leucodistrofias
•Vasculitis
<ul style="list-style-type: none">-Lupus, Behçet, otras
•Daño cerebral traumático
<ul style="list-style-type: none">-Demencia postraumática-Demencia pugilística
•Asociadas a neoplasias
<ul style="list-style-type: none">-Encefalitis límbica-Carcinomatosis meníngea
•Asociadas a epilepsia
<ul style="list-style-type: none">-Enfermedad de Lafora
•Otras formas
<ul style="list-style-type: none">-Encefalopatías destructivas-Demencia postradioterapia

Tabla 1.9: Causas de demencia secundaria (II)

INTRODUCCIÓN

Se han propuesto diversos de criterios para clasificar las DV: neuropatológicos, neuropsicológicos, clínicos, topográficos y etiopatogénicos.

Habitualmente se utilizan criterios neuropatológicos basados en la clínica y en los datos aportados por los estudios de neuroimagen.

Atendiendo a un criterio etiopatogénico, la DV se puede clasificar como lesión de gran vaso o de pequeño vaso (causa isquémica), por hipoperfusión cerebral, por infarto venoso, secundaria a hemorragia cerebral, y por causas combinadas. La **Tabla 1.10** muestra la clasificación etiopatogénica de la demencia vascular.

• Demencia por lesión de gran vaso
-Demencia multiinfarto -Demencia por infarto estratégico
• Demencia por lesión de pequeño vaso
-Demencia por infartos subcorticales -Estado lacunar -Enfermedad de Binswanger -CADASIL -Angiopatia amiloidea
• Demencia por mecanismo de hipoperfusión
-Isquemia cerebral global -Isquemia cerebral focal -Infarto incompleto
• Demencia por infarto venoso
• Demencia hemorrágica
-Hemorragia subdural -Hemorragia subaracnoidea -Hemorragia por angiopatía amiloidea

Tabla 1.10: Clasificación etiopatogénica de la demencia vascular

A continuación, se exponen los subtipos más importantes de demencia vascular y se desarrollan las características de la DV de gran vaso (infarto grande), de pequeño vaso (infarto pequeño), Binswanger, Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL); y la demencia mixta (Enfermedad de Alzheimer con lesiones vasculares).

1.3.3.1.1. Demencia vascular de gran vaso

Dentro de las causas de la llamada demencia vascular de gran vaso, se encuentran la demencia multiinfarto y la demencia por infarto estratégico.

INTRODUCCIÓN

En cuanto a la *demencia multiinfarto*, se trata de un término acuñado por Hachinski en 1974 para distinguir este concepto de la demencia senil secundaria a aterosclerosis cerebral, y consiste en un deterioro cognitivo de inicio brusco y evolución progresiva, consecuencia de episodios isquémicos de repetición¹¹³.

Desde el punto de vista fisiopatológico, consiste en varios infartos territoriales, en los que existe oclusión de una arteria de gran calibre por un fenómeno aterotrombótico o embólico. Esta oclusión originaría la necrosis de un área de tamaño variable en la que se pueden afectar estructuras corticales, sustancia blanca subcortical y, en ocasiones, sustancia gris de los núcleos de la base y estructuras troncoencefálicas¹¹⁴.

En relación a las manifestaciones clínicas, la demencia multiinfarto se caracteriza (en su forma clásica) por un deterioro cognitivo de inicio brusco, relacionado con un evento vascular, de evolución escalonada, con fases de empeoramiento cuando aparece un nuevo episodio isquémico. Son frecuentes las fluctuaciones clínicas con episodios confusionales asociados y autolimitados en horas o días¹¹⁵.

Las alteraciones de la memoria no son tan predominantes como en la EA. Sin embargo, suelen presentar estos pacientes déficits en la memoria por alteración en la recuperación de la información ya aprendida¹¹⁶.

Por otra parte, síntomas muy frecuentes, dentro de los neuropsicológicos son los relacionados con el estado de ánimo, concretamente los de carácter depresivo. Según algunos estudios, hasta en un 40% de los pacientes que han sufrido un ictus desarrollan depresión durante el año siguiente al evento cerebrovascular, con mayor frecuencia, duración y gravedad que la que se presenta en los pacientes con EA¹¹⁷. Se deben a alteraciones de los circuitos fronto-subcorticales, siendo frecuentes en aquellos pacientes que han sufrido un infarto hemisférico izquierdo.

La *demencia por infarto estratégico* consiste en la lesión de estructuras cerebrales muy concretas y de gran relevancia funcional, como consecuencia de un infarto cerebral único que afecta a los vasos que irrigan dichas estructuras^{118,119}.

En relación a la fisiopatología de la demencia por infarto estratégico cabe destacar que las estructuras comúnmente afectadas en la lesión de vaso grande son: el giro angular y la región

INTRODUCCIÓN

inferomesial del lóbulo temporal. Así pues quedarían implicadas tanto áreas responsables del procesamiento de la información como aquéllas por las que transcurren fibras de conexión entre las mismas.

Clínicamente, este tipo de demencias cursa con deterioro cognitivo de comienzo brusco, aunque lo habitual es que, a largo plazo, exista una mejoría. Paralelamente, se asociarían otras manifestaciones clínicas dependientes del área afectada no necesariamente relacionadas con la función cognitiva¹²⁰.

1.3.3.1.2. Demencia vascular de pequeño vaso

En cuanto a la fisiopatología de la DV de pequeño vaso, cabe señalar que es consecuencia de la lesión de las ramas perforantes de las arterias intracraneales, fundamentalmente debido a fenómenos como la arterioesclerosis, lipohialinosis o angiopatía amiloidea¹²¹.

Como resultado de la lesión vascular señalada, se producirían microinfartos o infartos lacunares que afectarían fundamentalmente a la sustancia blanca o estructuras subcorticales (tálamo, ganglios basales, cápsula interna y tronco cerebral), traduciéndose finalmente en alteraciones de las redes neuronales implicadas en la cognición, la memoria, el comportamiento, y la capacidad ejecutiva¹²².

Se pueden distinguir distintos tipos de lesiones de pequeño vaso: *Infartos lacunares múltiples* (estado lacunar) e *infartos limítrofes* corticosubcorticales; demencia por *infarto estratégico* y, por último, *leucoencefalopatía subcortical aterosclerosa* (Binswanger) o lesiones de la sustancia blanca (*leucoaraiosis*)¹²³. Entre los infartos estratégicos, cabe destacar la importancia del infarto lacunar talámico (debido a la potencial traducción clínica de la afectación vascular del tálamo, como estación reguladora eferente de información sensorial, del estado de vigilancia o sincronización espacio-temporal de señales)¹²⁴⁻¹²⁶.

Las manifestaciones clínicas implican un amplio abanico de síntomas, en el contexto de un síndrome demencial de tipo subcortical, que incluyen alteración en las funciones ejecutivas, pérdida de memoria, lentitud psicomotriz, dificultad para mantener la atención y alteraciones en los programas motores (produciéndose actitudes de tipo perseveración e impersistencia). Por otra parte, son frecuentes los síntomas neuropsicológicos incluyendo depresión, apatía y síntomas psicóticos. Las alteraciones motoras asociadas a este síndrome comprenden trastornos de la marcha, disartria, labilidad emocional e incontinencia^{127,128}.

INTRODUCCIÓN

1.3.3.1.3. Encefalopatía aterosclerosa subcortical (Enfermedad de Binswanger)

En 1894, el neurólogo y psiquiatra suizo Otto Binswanger introdujo el término de encefalitis subcortical crónica progresiva para describir una entidad caracterizada por un deterioro mental, iniciado comúnmente entre los 50 y los 65 años, de curso lentamente progresivo que presenta un conjunto de síntomas como afasia, hemianopsia, hemiparesia y hemihipoestesia, asociándose ataques de apoplejía, crisis epilépticas y agitación psicomotriz. A nivel anatomopatológico, la entidad descrita por Binswanger presentaba importante atrofia de la sustancia blanca subcortical con crecimiento ventricular y escasa afectación a nivel de la corteza cerebral¹²⁹.

De forma más general, la patología de la sustancia blanca subcortical (leucoaraiosis) comprende la tríada de desmielinización, pérdida axonal e infartos lacunares, tanto a nivel periventricular como en la sustancia blanca profunda. La leucoaraiosis se debe fundamentalmente a que la sustancia blanca periventricular presenta una vascularización limítrofe, irrigada por la porción distal de las arterias perforantes procedentes de las arterias corticales y de las ramas perforantes de los ganglios basales. Las lesiones causadas en la sustancia blanca son consecuencia de patología vascular a dicho nivel, afectándose la microcirculación por arterioesclerosis, lipohialinosis y necrosis fibrinoide focal con y sin oclusión¹³⁰.

En cuanto a la etiología, cabe relacionar en este punto las lesiones vasculares con sus factores de riesgo: edad avanzada, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y episodios de hipotensión.

Esta patología afecta a pacientes desde la 5ª y 6ª décadas de la vida y la manifestación clínica predominante es la demencia subcortical.

Las manifestaciones clínicas son variables^{131,132}, encontrándose frecuentemente una combinación entre demencia e ictus. El curso clínico puede ser fluctuante, con fases de estabilización frente a otra presentación más infrecuente que sería lentamente progresiva. El promedio de supervivencia es de 5 años, con un rango comprendido entre los 2 y los 22 años y la muerte se produce como consecuencia de enfermedades intercurrentes (ictus, infarto de miocardio o infecciones respiratorias).

INTRODUCCIÓN

Las peculiaridades de la demencia presente en estos pacientes (que puede ser la única manifestación clínica) consiste, tanto en síntomas que afecten a la esfera conductual y del carácter tales como apatía, abulia, bradipsiquia y pérdida de la iniciativa, junto con otros síntomas como lentitud o pérdida de memoria. El origen de la demencia en este caso se debe fundamentalmente a la repetición de ictus (demencia multiinfarto), aunque probablemente los cambios en la sustancia blanca *per se* contribuyan a la misma.

Los ictus pueden ser la forma de presentación en una tercera parte de los pacientes, ocasionando diversas manifestaciones motoras y sensitivas focales. En la mayoría de los casos se trata de pequeños infartos subcorticales profundos. La repetición de ictus en estos pacientes puede ocasionar un síndrome pseudobulbar y en ocasiones podría darse el caso de predominio extrapiramidal.

Dentro de la variabilidad clínica de este tipo de encefalopatía, durante el curso de la enfermedad se pueden presentar, además, crisis convulsivas, síncope, parkinsonismo y trastornos de la marcha.

El diagnóstico de presunción es clínico y se basa en criterios diagnósticos apoyados con datos aportados por neuroimagen^{111,133-135}. El diagnóstico de certeza de la enfermedad de Binswanger es anatomopatológico (**Tabla 1.11**).

Los hallazgos encontrados en la Tomografía Computarizada consistirían en infartos lacunares en la sustancia blanca y en los ganglios basales, leucoaraiosis, dilatación ventricular moderada y atrofia cortical¹³⁶. La leucoaraiosis se define como lesiones difusas, hipodensas y mal delimitadas localizadas en la sustancia blanca y región periventricular (de predominio en astas frontales y región parietooccipital), secundarias a la desmielinización¹³⁷.

• Existencia de demencia según criterios DSM
• Concurrencia de al menos dos de los tres grupos de hallazgos siguientes: - Presencia de un factor de riesgo vascular o enfermedad vascular sistémica - Signos o síntomas de déficit neurológico focal de naturaleza vascular - Signos motores subcorticales
• Leucoaraiosis bilateral en la TC, o presencia en las secuencias potenciadas en T2 de la RM de hiperintensidad bilateral subcortical difusa o de hiperintensidades bilaterales múltiples mayores de 2x2 mm.

Tabla 1.11: Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Binswanger posible

INTRODUCCIÓN

1.3.3.1.4. Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL)

Se trata de una enfermedad vascular sistémica que afecta a adultos jóvenes de ambos sexos, en la que existe afectación vascular de pequeño vaso, de transmisión autosómica dominante, cuya traducción clínica consiste en crisis de migraña con aura, trastornos del estado de ánimo, apatía e infartos lacunares subcorticales recurrentes que ocasionan demencia y síndrome de parálisis pseudobulbar^{138,139}.

En relación con la anatomía patológica de la CADASIL, es posible encontrar en las piezas de autopsia infartos lacunares múltiples a distintos niveles tales como: ganglios basales, tálamo, cápsula interna, sustancia blanca periventricular y protuberancia, junto con atrofia de la sustancia blanca¹⁴⁰. Existen, asimismo, alteraciones en las pequeñas arterias (fundamentalmente en las arterias perforantes largas). Se presenta en las capas más internas de estos vasos degeneración hialina y fibrinoide, acompañada en ocasiones de infiltrados inflamatorios y depósitos de un material osmiofílico característico. La leucoencefalopatía es especialmente llamativa en la sustancia blanca periventricular, con los ya expuestos signos de desmielinización (rarefacción de la mielina con gliosis astrocitaria y conservación axonal)¹⁴¹.

El curso de la enfermedad es variable, con periodos de empeoramiento agudo, progresión crónica, estabilización y mejoría¹⁴².

El origen genético de la enfermedad se encuentra en mutaciones del gen *Notch 3*, situado en el cromosoma 19p12, relacionado con la diferenciación de los adipocitos durante el desarrollo. Mientras que en adultos jóvenes la expresión del gen se encuentra restringida a células vasculares de músculo liso, en los pacientes con CADASIL existe un acúmulo de la parte extracelular de la proteína (la porción afectada por las mencionadas mutaciones)¹⁴³.

Mediante de la identificación de la parte extracelular de la proteína alterada se ha permitido el desarrollo de un test de diagnóstico molecular. Por otra parte, a través de la biopsia cutánea de estos pacientes se evidencia destrucción de las células de músculo liso vascular junto con la presencia del material osmiofílico característico (GOM) presente, como se ha comentado, en los vasos cerebrales de pequeño calibre y cuyo hallazgo supone un importante valor diagnóstico¹⁴⁴.

INTRODUCCIÓN

Los hallazgos de neuroimagen presentes en los pacientes con CADASIL son diversos, apreciándose atrofia cerebral e infartos lacunares múltiples en la sustancia blanca subcortical, junto con leucoencefalopatía severa. En RM, como hallazgo característico puede observarse hiperintensidad localizada en el polo anterior del lóbulo temporal^{145,146}.

1.3.3.2. Demencia mixta

Con el término de demencia mixta se alude al tipo de demencia que presenta un solapamiento de procesos neuropatológicos diversos, aunque un tipo suele predominar sobre el resto. La combinación más frecuente es la de Enfermedad de Alzheimer y de demencia vascular. En la actualidad se trata de un concepto controvertido al no existir criterios diagnósticos e histopatológicos universalmente aceptados¹⁴⁷. De este modo, la DSM-IV-TR la incluye dentro de “demencia de múltiples etiologías” (F02.8), la CIE-10 en “demencia en la enfermedad de Alzheimer atípica o mixta” (F00.2) mientras que la NINDS-AIREN no recomienda el uso del término de demencia mixta y propone el de “EA con enfermedad vascular cerebral” asociada^{31,66,148}. Según el grupo de K Jellinger, para diagnosticar DM en el estudio histopatológico, deberían coexistir las lesiones características de EA (placas amiloides y ovillos neurofibrilares) con lesiones vasculares que alcanzasen un volumen mínimo de 30-50 mL¹⁴⁹. Un concepto más actual de este tipo de demencia es el incluido en el nuevo léxico de Dubois como “EA combinada”.

En cuanto a la clínica de la DM, es interesante destacar las características diferenciales de la EA y la DV¹⁵⁰. En el caso de la EA, los síntomas suelen presentarse con un inicio insidioso, predominando las quejas de la memoria para hechos recientes, de forma progresiva se observan trastornos en el lenguaje, las funciones ejecutivas y visuoespaciales y, a continuación o de forma concomitante, los trastornos conductuales o los síntomas neuropsiquiátricos. La exploración neurológica en la EA es habitualmente anodina y el perfil neuropsicológico comprende alteraciones en la memoria, con afectación cortical y un curso no fluctuante. En la DV sin embargo, no existe un patrón clínico tan homogéneo, ya que la expresión clínica depende de la topografía y la extensión de las lesiones. De esta manera, el comienzo de los síntomas suele ser brusco, con alteraciones de la memoria u otras áreas cognitivas, con un mayor predominio de síntomas depresivos y de las funciones ejecutivas. La exploración neurológica puede mostrar signos focales (piramidales y/o extrapiramidales). El

INTRODUCCIÓN

perfil neuropsicológico es de un curso fluctuante, respetando de forma relativa a la memoria, pudiéndose hallar lesiones tanto corticales como subcorticales.

Las exploraciones complementarias que son de utilidad para estudiar la relación de estos tipos de demencia comprenden los estudios de neuroimagen, la ultrasonografía y, en general, todas aquellas que describan el perfil de riesgo cardiovascular del paciente. En cuanto a la neuroimagen estructural y funcional, lo más frecuente será el hallazgo de lesiones correspondientes a ambos subtipos de demencia.

En relación a la demencia mixta, según lo comentado, podría decirse que existen unos rasgos clínicos y patológicos que sugerirían la consistencia de la misma como entidad independiente, que comparte numerosas características con la EA y los demás subtipos de demencia (lo que dificulta su diagnóstico *in vivo*). Sin embargo, hasta la fecha, sigue sin existir un consenso en cuanto a unos criterios diagnósticos lo suficientemente estandarizados como para permitir su aplicación en la práctica clínica. Por todo ello, se impone la necesidad de continuar con la investigación en este campo, a través de estudios neuropatológicos extensos¹⁵¹.

1.4. DIAGNÓSTICO DE LA DEMENCIA

1.4.1. Detección de la demencia: Los test de cribado

Dentro de las herramientas disponibles en el cribado de la demencia se encuentran los test neuropsicológicos (TNps) breves, las mini-baterías de test y los cuestionarios al informador (CI).

Los TNps breves y las mini-baterías de test tratan de ser un instrumento de evaluación cognitiva del sujeto del que se sospecha una demencia, mientras que los CI se valen de un informador que aporte datos clínicos sobre el sujeto objeto de estudio.

Tanto en el caso de los TNps breves como en los CI se trata de recoger información lo más completa posible del paciente. Las mencionadas herramientas pretenden, además, aportar información acerca del pronóstico, orientar el diagnóstico diferencial de los subtipos de demencia (en la medida de lo posible), así como plantear una perspectiva evolutiva y la evaluación de la respuesta al tratamiento¹⁵².

INTRODUCCIÓN

1.4.1.1. Parámetros de los test de cribado de la demencia

En epidemiología, la eficacia de una prueba diagnóstica depende de su capacidad para detectar correctamente la presencia o ausencia de enfermedad. Los test de cribado no pretenden ser test diagnósticos, sino más bien instrumentos de selección de sujetos que serán posteriormente sometidos a un proceso diagnóstico. En el cribado de las demencias deben compararse, por tanto, los test empleados en esta fase con el conjunto de criterios que llevarán al diagnóstico de la demencia (habitualmente criterios diagnósticos estandarizados) que actuarán como “*gold standard*”. Aun no tratándose conceptualmente equivalentes los test de cribado a los test diagnósticos, sí que se les debe exigir unas cualidades de fiabilidad, validez y utilidad¹⁵³.

La fiabilidad de un test evalúa la consistencia de los resultados derivados de la aplicación repetida del mismo. Pueden considerarse cuatro tipos de variabilidad en los resultados de un test: variabilidad biológica (variación en función del tiempo), variabilidad debida al instrumento de medida, variabilidad intraobservador (variación de los resultados en diferentes aplicaciones por el mismo observador) y variabilidad interobservador (variación por la aplicación del instrumento por diferentes sujetos)¹⁵⁴⁻¹⁵⁶. Un buen test de cribado debe minimizar en la medida de lo posible las fuentes de variabilidad (la biológica, por ejemplo, no puede ser modificada), así como procurar que los resultados de aplicaciones repetidas de la prueba en distintas ocasiones (test-retest) o por distintos sujetos (interobservador) sean lo más concordantes posibles. La fiabilidad test-retest y la fiabilidad interobservador se evalúan mediante el índice kappa o el coeficiente de correlación intraclase (CCI), dependiendo del tipo de variable (categórica o cuantitativa)¹⁵⁷. Los resultados serían aceptables para la fiabilidad test-retest y la fiabilidad interobservador en caso de ser superiores a 0.7 y 0.6 respectivamente. Otra forma de medir la fiabilidad es a través de la consistencia interna (evalúa la medida en que los distintos componentes de un instrumento miden el constructo subyacente), que se mide a través del coeficiente alfa de Cronbach (aceptándose como adecuados valores superiores a 0.7)¹⁵⁸.

La validez es una medida de la capacidad de un test para medir aquello que pretende medir. Entre los distintos tipos de validez, los más importantes son: validez de contenido, validez de criterio, validez de constructo y, por último, validez ecológica¹⁵⁴⁻¹⁵⁶.

INTRODUCCIÓN

La validez de contenido es un concepto teórico (carente de medida objetiva) que representa en qué medida el instrumento evalúa el dominio de interés. Por ejemplo, en el caso de la demencia, si el diagnóstico de la misma exige la alteración de varios dominios cognitivos, la evaluación debe incluir la valoración de más de un dominio¹⁵⁹.

La validez de criterio evalúa la medida en que los resultados del test concuerdan con la prueba diagnóstica considerada como “*gold standard*”. En el caso del cribado de la demencia, la aplicación del test precede a la confirmación diagnóstica, por lo que se habla de **validez predictiva o concurrente**, que exige la comparación ulterior con los resultados obtenidos por los instrumentos de confirmación diagnóstica (“*gold standard*”), para evaluar el grado de concordancia¹⁶⁰. De la comparación anteriormente mencionada, los sujetos quedarían clasificados de la siguiente manera:

- Verdaderos positivos (VP): Sujetos que tienen el proceso y cuyo resultado tras la aplicación del test ha sido “positivo”.
- Falsos negativos (FN): Sujetos que tienen el proceso y cuyo resultado tras la aplicación del test ha sido “negativo”.
- Verdaderos Negativos (VN): Sujetos que no tienen el proceso y cuyo resultado tras la aplicación del test ha sido “negativo”.
- Falsos Positivos (FP): Sujetos que no tienen el proceso y cuyo resultado tras la aplicación del test ha sido “positivo”.

Con los datos anteriores, pueden calcularse la **Sensibilidad** y la **Especificidad** de un test. La Sensibilidad (S) se define como la proporción de sujetos con el proceso cuyo resultado en el test es “positivo”, mientras que Especificidad (E) es la proporción de sujetos sanos cuyo resultado en el test es “negativo” (los resultados pueden expresarse entre 0 y 1 o porcentualmente). Existe una relación inversa entre ambos índices, de manera que disminuye una conforme aumenta la otra. Por otra parte, una alta S implica muchos VP y pocos FN, mientras que una alta E implicaría muchos VN y pocos FP. La relación entre ambos índices en un mismo test puede representarse gráficamente mediante las denominadas “**curvas de características operativas para el receptor**” (COR) situando en el eje de abscisas la proporción de FP (1-E) y en el de ordenadas la S. El área determinada bajo la COR (ACOR) es una medida directa de la capacidad discriminativa de un test y de su utilidad diagnóstica

INTRODUCCIÓN

(UD), de manera que el test perfecto tendría una ACOR=1, mientras que un test inútil tendría una ACOR=0,5 (mismo número de FP que de VP) ^{152,161}.

La validez de constructo evalúa en qué medida los resultados del test se correlacionan con los resultados de otros instrumentos que miden el mismo dominio o condición, o que se utilizan para el mismo fin (validez convergente o concurrente). La validez de constructo se evalúa a través de índices de correlación entre las medidas de ambos instrumentos o mediante el índice kappa (en caso de variables categóricas). La validez es mayor en la medida en que los citados índices se aproximen a la unidad.

La validez ecológica es un concepto teórico que alude a la aplicación del test en unas condiciones próximas a las tareas habituales realizadas por el sujeto estudiado. Se trataría pues de aplicar el instrumento en un contexto natural, con elementos cotidianos para el sujeto, sin artificios que favorezcan la desconfianza del sujeto.

La utilidad diagnóstica (“*diagnostic accuracy*”-UD-) de un test se define como la concordancia entre su resultado y el de la prueba utilizada como “*gold standard*”. Puede evaluarse de varias formas, pero destacan la AROC (descrita previamente), los Valores Predictivos y las Razones de Probabilidad¹⁶².

Los Valores Predictivos se calculan a partir de la Sensibilidad y de la Especificidad, pero se corrigen con la prevalencia del proceso en el ámbito en que se aplique, por eso son denominados también “valores post-test”. El Valor Predictivo Positivo (VPP) es la proporción de VP entre los sujetos que han sido identificados como “positivos” en el test (VP+FP), mientras que el Valor Predictivo Negativo es la proporción de verdaderos negativos entre aquellos que han sido identificados como “negativos” en el test (VN+FN)¹⁶¹. **El valor global o eficiencia** de un test indica la proporción de resultados válidos entre el conjunto de resultados:

$$\text{Valor Global (VG)} = \frac{\text{VP} + \text{VN}}{\text{VP} + \text{VN} + \text{FP} + \text{FN}}$$

Las Razones de Probabilidad son los cocientes entre las probabilidades de que aparezca un resultado determinado entre los sujetos con y sin la condición. La Razón de Probabilidad Positiva (RPP) compara la probabilidad de que un paciente enfermo presente un resultado “positivo” en comparación con la probabilidad de que el resultado positivo se presente en un

INTRODUCCIÓN

individuo sano. La Razón de Probabilidad Negativa (RPN) compara la probabilidad de que un paciente enfermo presente un resultado “negativo” en comparación con la probabilidad de que el resultado negativo se presente en un individuo sano.

1.4.1.2. Los test neuropsicológicos breves

Se trata de instrumentos diseñados para la detección y cribado de la demencia, considerándose el primer paso en el proceso diagnóstico. El objetivo pues, no es llegar al diagnóstico de demencia con la aplicación de un TNps breve o una mini-batería de test, ya que ésto se logra mediante una labor clínica.

Su aplicación debe realizarse sobre el sujeto del que se sospeche deterioro cognitivo, y no sobre sujetos asintomáticos.

Las condiciones que debería cumplir un TNps breve ideal en el cribado de la demencia se resumen en los siguientes puntos¹⁶³:

- Facilidad y rapidez en su aplicación.
- Buena tolerabilidad y aceptación por parte del paciente.
- Facilidad de puntuación.
- Independencia del lenguaje, lugar o nivel educativo.

Por otra parte los TNps breves deben cumplir unos requisitos metodológicos:

- Buena consistencia interna.
- Alta fiabilidad intraobservador e interobservador.
- Buena validez predictiva y de criterio.
- Disponer de normas comparativas.

Los TNps pretenden evaluar las funciones cognitivas del paciente incluyendo diversas esferas (memoria, atención, habilidades visuoespaciales, lenguaje, funciones ejecutivas y razonamiento abstracto). A continuación se detallan las características de aquellos test validados en España.

INTRODUCCIÓN

Mini-Mental State Examination (MMSE)

Se trata del test cognitivo más utilizado a nivel mundial desde su introducción por Folstein *et al* en 1975³⁹, alcanzando tal difusión entre el personal sanitario, que ha permitido su adaptación a diferentes poblaciones. Además de ser útil en el cribado de la demencia, se ha usado como herramienta para estratificar su severidad, monitorizar la evolución y la respuesta al tratamiento¹⁶⁴.

El MMSE evalúa diversos dominios cognitivos, como son: orientación (10 puntos), memoria inmediata o de trabajo (3 puntos), concentración y cálculo (5 puntos), memoria reciente o episódica (3 puntos), lenguaje (8 puntos) y praxis constructiva (1 punto). La puntuación máxima total es de 30 puntos, considerándose positivo un resultado igual o inferior a 23.

De este planteamiento surge una de las primeras desventajas del MMSE a considerar: tiene una escasa validez de contenido ya que, tratándose la alteración de la memoria un elemento fundamental para el diagnóstico de la demencia, el test sólo dedica 3 ítems a su evaluación¹⁶⁵.

Debido a que no es aplicable a población analfabeta y a la gran influencia del nivel cultural cuando se aplica el test, se han publicado diversas normas para la corrección de la puntuación bruta, para su adaptación a la edad y nivel educativo en la población española. Este hecho supone un sesgo cultural destacable. Por otra parte, sujetos con alto nivel cultural y sin deterioro cognitivo alcanzan fácilmente la puntuación máxima (fenómeno techo)¹⁶⁶.

Entre sus limitaciones, aparte de las mencionadas, se cuentan su discreta Sensibilidad y Especificidad ($S=0.83-0.9$, $E=0.75-0.82$), su limitada fiabilidad ($f=0.67-0.86$), y una duración excesiva para la información que aporta (10-15 minutos en algunos casos, cuando lo deseable sería de 5-10 minutos)¹⁶⁷⁻¹⁶⁹.

Por último, otra limitación a considerar es la falta de estandarización del test, de tal manera que existen variantes en cuanto a la forma de aplicación y puntuación de los ítems relacionados con las pruebas de atención y cálculo, el dibujo, los objetos a denominar o la orden a realizar. El orden en que se aplican los ítem también es muy variable¹⁷⁰.

Dentro de las múltiples versiones del MMSE en español, incluyéndose diversas adaptaciones a la diferente población hispanohablante, destaca la más extendida en España: el **Mini-Examen Cognoscitivo (MEC)** de Lobo *et al*, aplicado desde 1979. Aunque la aplicación

INTRODUCCIÓN

inicial del MEC supuso la adición de diversos ítems hasta alcanzar una puntuación máxima de 35, el propio autor recomendó, tras un estudio de revalidación, volver a la versión de 30 puntos con el fin de facilitar comparaciones internacionales^{167,171}. Puede afirmarse que se trata de un test empleado en estudios epidemiológicos más por tradición que por su utilidad real como test de cribado, ya que en la actualidad existen otros que lo superan ampliamente como test de cribado.

Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ) o Test de Pfeiffer

Es un test de cribado desarrollado por Pfeiffer *et al*¹⁷² y, al igual que el MMSE, cuenta con una gran difusión. Su aplicación implica la evaluación de distintas áreas que incluyen orientación, memoria, información y cálculo. El SPMSQ cuenta con 10 ítems, considerándose un resultado positivo 3 o más errores (4 o más en población analfabeta). Entre sus ventajas, conviene destacar que es un test rápido, fácil y aplicable a analfabetos. Dentro de sus inconvenientes se cuentan una Sensibilidad y Especificidad limitadas (0.86 y 0.79 respectivamente). La fiabilidad interobservador es, a su vez, discreta ($f=0.73$). Por último, pese a ser una herramienta útil en analfabetos, existe una influencia en el resultado por el nivel cultural del sujeto evaluado. Cuenta con una versión validada en la población española¹⁷³.

El **Test Mental Abreviado (TMA) o Test de Hodkinson**¹⁷⁴ es similar al SPMSQ y también cuenta con una versión validada en España. Se trata de un test muy sensible pero muy poco específico. Según los diversos estudios realizados, la Sensibilidad y Especificidad varía ($S=0.91-1.00$; $E=0.53-0.82$) pero, en cualquier caso, es un test escasamente difundido en nuestro país. Su principal ventaja es la rapidez en su aplicación (5 minutos, aproximadamente)^{175,176}.

Test de fluidez verbal semántica (TFV)

La base de este tipo de test es la capacidad del sujeto evaluado para nombrar el número máximo de elementos de una determinada categoría (p.ej: nombres de personas o animales, elementos de la lista de la compra...) en un determinado tiempo, que suele ser un minuto.

INTRODUCCIÓN

Los TFV cuentan con la ventaja de su simplicidad y rapidez¹⁷⁷, así como la posibilidad de ser aplicados en población analfabeta. Por otra parte, no están exentos de inconvenientes como la gran influencia de la edad y de factores educativos o culturales del sujeto¹⁷⁸.

Según algunos estudios¹⁷⁹, su Sensibilidad es de 0.91 y la Especificidad de 0.94. Sin embargo, la fiabilidad test-retest es baja, debido al aprendizaje de los sujetos de la forma en que se aplica el test, mejorando normalmente el resultado tras las sucesivas aplicaciones del mismo.

Algunas variantes más elaboradas de los TFV son el Set-Test o el Test 5x5 que, a pesar de complicar su aplicación, no consiguen superar los inconvenientes que los TFV plantean¹⁸⁰.

El Test del Reloj

La forma de aplicación del Test del Reloj (TdR) es pedirle al sujeto que dibuje un reloj que marque una hora concreta (en los países hispanohablantes, las “once y diez”)^{43,181}.

Para algunos autores, se trata del test ideal para el cribado de demencia ya que, tras una tarea aparentemente sencilla, implica el uso de múltiples dominios cognitivos entre los que se cuentan atención, comprensión verbal, razonamiento numérico y abstracto, memoria remota, capacidad visuoespacial, praxias visuconstructivas y, por último, funciones ejecutivas. Además, su tiempo de aplicación es breve (2-3 minutos)¹⁸².

Entre las formas de puntuación del test, la más utilizada es aquella en la que se evalúan la correcta ejecución de esfera, números y manecillas, sobre una puntuación máxima de 10 puntos. El punto de corte del TdR es de 6 puntos.

Aparte de las ventajas mencionadas, es importante resaltar que ha alcanzado valores elevados de Sensibilidad y Especificidad (0.93) en ambos casos, siendo su fiabilidad aceptable ($f=0.89$)¹⁸¹. En cualquier caso, el TdR cuenta con algunos inconvenientes. Uno de ellos es que, tratándose de un test que pretende realizar una tarea de cribado de la demencia, no evalúa la memoria inmediata, esencial para el diagnóstico de la demencia¹⁸³. Otro inconveniente es que, a pesar de ser teóricamente aplicable en sujetos analfabetos o con bajo nivel educativo, cuenta con una mala aceptación por su parte al tratarse de una tarea de “papel y lápiz”¹⁸⁴. Por último, es un test con hasta ocho sistemas de puntuación distintos, hecho que implica cierta confusión entre los profesionales que lo aplican e interpretan^{185,186}.

INTRODUCCIÓN

En resumen, a pesar de sus limitaciones, el TdR es una herramienta de gran utilidad clínica en el cribado y diagnóstico diferencial de la demencia, además de permitir el seguimiento del paciente.

Memory impairment Screen (MIS)

El MIS es un test breve que evalúa el recuerdo a través de la lectura de cuatro palabras, existiendo una tarea distractora por parte del evaluador entre la codificación y el recuerdo. Se valora tanto el recuerdo libre como el facilitado con clave semántica, de forma que se pondera más el recuerdo libre en la puntuación total. La puntuación total se obtiene con la siguiente fórmula: $(2x [\text{recuerdo libre}] + [\text{recuerdo facilitado}])^{41}$.

El punto de corte para considerar el test positivo es de cuatro puntos, con el cual se obtienen una Sensibilidad del 0.80 y una Especificidad del 0.96. Por otra parte, presenta una fiabilidad interobservador de 0.85. Se trata de un test validado en la población española, con unos resultados similares a los de la versión original¹⁸⁷.

El MIS presenta importantes ventajas como su breve duración y la facilidad en su aplicación. Sin embargo, entre sus inconvenientes cuenta con la limitación de sólo evaluar memoria y la imposibilidad de ser aplicado en sujetos analfabetos.

El Test de las Fotos o Fototest

El Fototest consiste en una prueba que se divide en tres partes: denominación de seis objetos, fluencia verbal (nombres propios de hombres y mujeres) y el recuerdo de los seis objetos iniciales (tanto libre como facilitado). El punto de corte para considerar el test positivo es 25/26. Es un test de breve duración (tres minutos, aproximadamente) que se puede aplicar sobre individuos con bajo nivel cultural o incluso analfabetos¹⁸⁸.

Su validez es aceptable, ya que alcanza una Sensibilidad de 0.93 y una Especificidad de 0.80. Sin embargo, un inconveniente a tener en cuenta es que, a pesar de ser útil en el cribado, debe ser complementado con otros test para lograr el diagnóstico de demencia¹⁸⁹.

INTRODUCCIÓN

El Eurotest

Es un test fácil y breve que se basa en el conocimiento y manejo por parte del sujeto evaluado de las monedas y billetes de curso legal. Su aplicación se divide en tres partes. La primera de ellas valora el conocimiento del sujeto de las distintos tipos de monedas y billetes existentes (15 puntos). La segunda parte del test consiste en cinco pruebas de cálculo de dificultad progresiva en el que se usan las monedas (10 puntos). Por último, en la tercera parte del test, se solicita el recuerdo de las monedas empleadas en el cálculo del apartado anterior (tras una tarea de distracción). El último apartado tiene una puntuación máxima de 10 puntos. El resultado final, sobre el máximo de 35 puntos pretende además clasificar el estado cognitivo del sujeto, de forma que una puntuación inferior a 23 puntos sugiere deterioro cognitivo, mientras que si obtiene menos de 20 puntos, sugiere demencia¹⁹⁰.

El Eurotest evalúa numerosas habilidades cognitivas, entre las que se cuentan memoria, lenguaje, cálculo, capacidad de abstracción y función ejecutiva. Un inconveniente a tener en cuenta es el tiempo medio de aplicación (en torno a los siete minutos) superior al de otros test breves.

Tras un riguroso proceso de validación y la realización de estudios de fiabilidad, se han obtenido prometedores resultados en cuanto a Sensibilidad y Especificidad (0.91 y 0.82, respectivamente), así como una elevada fiabilidad test-retest e interobservador (0.89 y 0.98, respectivamente)^{48,191}. Al diseñarse con el objeto de superar influencias lingüísticas, sociodemográficas o culturales, puede ser aplicado a analfabetos y cumple su finalidad de superar las barreras anteriormente mencionadas.

El Test o Prueba de Alteración de Memoria (T@M)

Es un novedoso test desarrollado en nuestro país, que se basa en 50 ítem mediante los cuales se evalúan distintos aspectos de la memoria del sujeto: memoria inmediata (10 puntos), memoria semántica (15 puntos), orientación temporal (5 puntos), recuerdo libre (10 puntos) y facilitado (10 puntos). Su principal objetivo es la detección precoz del deterioro cognitivo leve amnésico (DCL-A) y la Enfermedad de Alzheimer (EA) en fase prodrómica. Su utilidad como test de cribado para la demencia en general no ha sido aún evaluada⁴⁴.

La puntuación máxima es de 50 puntos, siendo el punto de corte de 37 puntos para el DCL-A y de 28 puntos para la EA. Para estos puntos de corte, su validez es elevada, siendo la

INTRODUCCIÓN

Sensibilidad y la Especificidad para el cribado de DCL-A del 0.96 y 0.79 respectivamente, mientras que en el caso de la EA es de 0.87 y 0.82⁴⁵.

Entre sus ventajas, cuenta con su sencillez y brevedad (tiempo de aplicación medio de 4-6 minutos), así como la posibilidad ser aplicado en población analfabeta. Cuenta con una elevada consistencia interna y validez, aunque aún no se disponen de datos sobre su fiabilidad. El principal inconveniente es la incapacidad ya mencionada para el cribado de otras demencias. Por otra parte, aun a pesar de ser aplicable en analfabetos, el resultado puede verse influenciado por el nivel cultural.

1.4.1.3. Las mini-baterías de test

Durante los últimos años, se ha pretendido asociar en una misma herramienta varios test con el fin de mejorar las prestaciones de sus distintos elementos. A continuación se revisan aquellas mini-baterías validadas en España.

El Test de los 7 Minutos de Solomon

El Test de los 7 minutos (T7M) fue desarrollado por Solomon *et al* en 1998 como test de cribado para la demencia presentando, como característica principal, la agrupación en un solo instrumento de varias pruebas que habían resultado eficaces para el diagnóstico de la EA⁴⁷.

El T7M incluye cuatro subtest: Test de Orientación de Benton, recuerdo libre y facilitado, fluidez categorial y Test del Reloj. Mediante el test del los 7 minutos se evalúa en el sujeto diversas funciones: orientación temporal, memoria episódica, memoria semántica y capacidades de recuperación de palabras, visuconstructiva y visuoespacial.

El test de orientación de Benton plantea cuestiones básicas de orientación temporal de manera que en el resultado no sólo se valora el acierto o el error como en la mayoría de los test, sino que además se cuantifica la exactitud de la respuesta¹⁹². Cuando el paciente no responde o responde “no sé”, se le incita a responder y en caso de que no lo haga, se le asigna la mayor puntuación del ítem. La puntuación máxima de este apartado es de 113 puntos y, la mínima, 0.

INTRODUCCIÓN

El recuerdo libre y facilitado se explora mediante la presentación al sujeto de 4 láminas con un total de 16 dibujos (4 por lámina) que representan objetos comunes en el entorno social del éste, de tal manera que resulte fácil su identificación. El fin de esta fase es lograr una secuencia de categorización, denominación y recuerdo inmediato. El recuerdo facilitado se logra mediante una clave semántica en caso de error. La puntuación se obtiene en función del número de objetos recordados, puntuando igual de forma libre y facilitada. La puntuación máxima es de 16 puntos.

La prueba de fluidez categorial se explora a través del registro del número de elementos de una categoría definida (nombres de animales) en el plazo de un minuto. Cada respuesta correcta se contabiliza con un punto.

El Test del Reloj incluido en el T7M puntúa sobre un máximo de 7 puntos, en función de los aciertos en relación con unas pautas definidas en la ejecución del dibujo. Para la corrección del test, en su versión española¹⁹³ se recurre a la suma de las puntuaciones típicas no normalizadas (denominadas “puntuaciones z”) de los cuatro subtest. Estas puntuaciones fueron obtenidas mediante los puntos de corte de cada uno de los subtest que componen el T7M (≤ 102 en el test de Benton, ≤ 12 en el aprendizaje total, ≤ 10 en la fluidez categoría y 0 en el TdR). El punto de corte para la detección de la demencia se establece en 20 puntos, equivalente a un percentil 8.

El tiempo de realización del test excede paradójicamente los siete minutos, alcanzando en ocasiones los doce minutos de promedio¹⁹⁴. La Sensibilidad y Especificidad estimadas mediante el punto de corte mencionado alcanzan 1.00 y 0.95 respectivamente, siendo la fiabilidad test-retest de 0.91 y la intraobservador, de 0.92.

La ventaja fundamental del T7M se basa en la suma del rendimiento diagnóstico de cada uno de sus componentes, heredando también sus inconvenientes: complejidad en su aplicación, excesiva duración si se compara con otros test y, por último, la necesidad de recurrir a tareas de “papel y lápiz”, cuyo uso limita la participación de sujetos iletrados o de bajo nivel cultural.

Prueba Cognitiva Leganés (PCL)

Desarrollada en España por García de Yébenes *et al*¹⁹⁵, combina pruebas de orientación (temporal, espacial y autopsíquica), denominación y memoria.

INTRODUCCIÓN

Sus ventajas se resumen en su aceptación por personas analfabetas (ausencia de tareas de “papel y lápiz”), la escasa influencia por factores educativos y una alta consistencia interna. El gran inconveniente de la PCL es su prolongada duración, que está en torno a los once minutos y medio.

Para el cribado de demencia, se obtienen unos buenos resultados de validez (Sensibilidad y Especificidad=0.94), con una Fiabilidad interobservador de 0.79.

Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE)

El ACE es una mini-batería desarrollada por Mathuranath *et al*¹⁹⁶ destinada a la detección de la demencia y diferenciar la Enfermedad de Alzheimer (EA) de la demencia frontotemporal (DFT). Cuenta con estudio de validación en España y Argentina¹⁹⁷.

Evalúa seis dominios cognitivos: orientación (10 puntos), atención (8 puntos), memoria (35 puntos), fluidez verbal (14 puntos), lenguaje (28 puntos) y habilidades visuoespaciales. Por otra parte, se añaden los 30 puntos procedentes de la aplicación del MMSE, alcanzándose una puntuación máxima de 100 puntos. El punto de corte para la detección de demencia se sitúa en 86 puntos, alcanzándose con ese valor una Sensibilidad de 0.92 y una Especificidad de 0.96.

Las ventajas del ACE son múltiples: permite no sólo la detección de la demencia sino que también permitiría orientar el diagnóstico diferencial de la demencia tipo EA de la DFT. Por otra parte, presenta una buena consistencia interna, con una fiabilidad de 0.81. Entre sus inconvenientes, cabe destacar su largo tiempo de aplicación (20-25 minutos como promedio), la incapacidad para ser aplicado en población analfabeta y la limitación del test cuando se aplica sobre sujetos de bajo nivel educativo.

Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

El MoCA es una mini-batería de test, validada en Montreal por Nasreddine *et al* en 2005⁴⁶, que cuenta con un reciente estudio de validación en nuestro país¹⁹⁸. Demuestra que se trata de una herramienta útil de cribado de demencia, especialmente en Atención Primaria. También sirve como test de cribado para deterioro cognitivo leve (DCL) y puede usarse para orientar el diagnóstico diferencial de demencia vascular (DV).

INTRODUCCIÓN

Mide los siguientes dominios: memoria episódica (5 puntos), habilidad visuoespacial (4 puntos), función ejecutiva (fluencia fonémica y abstracción: 4 puntos), atención-concentración (6 puntos), lenguaje (5 puntos) y orientación temporoespacial (6 puntos). La puntuación máxima es de 30 puntos y la duración media es de 10-15 minutos.

El punto de corte para considerar el resultado positivo es de 26/30, donde la Sensibilidad para demencia y DCL es de 1.0 y 0.9 respectivamente (comparándose el MoCA con el MMSE).

Por otra parte, presenta unos valores excelentes de fiabilidad test-retest y validez de constructo (0.9 y 0.87, respectivamente).

Entre los inconvenientes que presenta, hay que resaltar la influencia del nivel cultural en el resultado, así como su elevado tiempo de realización, si bien es cierto que esta limitación implica mayor Sensibilidad frente a otros test.

1.4.1.4. Los cuestionarios al informador

Los test dirigidos al informador proporcionan una información muy útil respecto al sujeto evaluado, entendiendo como tal, a una persona que conozca bien al paciente y que pueda describir o confirmar los datos clínicos más relevantes. Se trata de baterías de preguntas acerca de las capacidades, conductas o actitudes del sujeto a evaluar¹⁹⁹.

Los cuestionarios al informador (CI), resultan útiles como información complementaria en aquellos casos en los que el paciente no quiere colaborar o su situación clínica lo impide. Además, presentan las ventajas de proporcionar una perspectiva evolutiva del sujeto, eliminar la influencia del nivel educativo en el resultado y, por último, compensar los fenómenos de “techo” y “suelo” de los test cognitivos (límites superior e inferior de rendimiento)²⁰⁰.

Por otra parte, algunos CI han sido validados como instrumentos de cribado de demencia, sin requerirse la utilización de test cognitivos. En cualquier caso, hay que destacar que es preferible usar únicamente los CI cuando es imposible realizar los TNps sobre el sujeto o cuando se pretende complementar la información.

Los CI también presentan inconvenientes, como la ausencia de informador (o informador poco fiable), complejidad en su aplicación (requieren un profesional para ser administrados) y el excesivo tiempo que requiere su aplicación (10-15 minutos de media).

INTRODUCCIÓN

Se detallan a continuación los CI más relevantes: la Escala de Demencia de Blessed, el Test del Informador-IQCODE- y el *Dementia Questionnaire* (DQ).

La Escala de Demencia de Blessed

Se trata del CI más clásico, específico de demencia, y validado en España para pacientes con EA^{201,202}. Se valoran tres áreas: cambios en las actividades de la vida diaria, cambios en hábitos y, por último, cambios en la personalidad, impulsos e intereses del paciente. La última parte es conceptualmente difícil en alguno de sus aspectos, por lo que puede verse afectado por el nivel educativo del informador. La puntuación máxima es de 27 puntos, considerándose la prueba positiva con un valor igual o mayor de 4 puntos. Es, en general, un CI fácil de administrar (es una escala semiestructurada), con una duración media de 10 minutos y que presenta un buen rendimiento. Sin embargo, se trata de una escala en desuso por sus limitaciones y por la aparición de otros CI más recientes, siendo importante destacar que valora preferentemente el estado funcional del sujeto más que sus funciones cognitivas²⁰³.

Test del Informador (TIN), o “IQCODE” (“Informant Questionnaire on Cognitive Decline in The Elderly)

El IQCODE es el CI más utilizado desde su introducción por Jorm y Korten en 1998²⁰⁴.

La estructura del cuestionario validado en la población española consta de 17 preguntas y se denomina *Shortened Spanish version of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly-SS-IQCODE-* (existe una versión más extensa de 26 preguntas, aunque con menor poder discriminativo). Dichas cuestiones admiten una puntuación de 1-5 comparando las capacidades del paciente en diversas áreas con su situación 5 o 10 años antes. La puntuación total es sobre 85 puntos, considerándose en 57 o más puntos el punto de corte discriminativo para demencia en la población española. Las áreas evaluadas incluyen capacidades cognitivas, funcionales o conductuales²⁰⁵. Presenta unos índices de Sensibilidad y Especificidad aceptables para el diagnóstico de demencia (0.81 y 0.92 respectivamente)²⁰⁶. El tiempo de aplicación es habitualmente de unos 5 minutos.

Las ventajas del IQCODE son numerosas, constituyendo una buena herramienta para el cribado de deterioro cognitivo y demencia, además de hacer posible el seguimiento del paciente. Por otra parte, también hay que destacar la independencia de factores educativos o

INTRODUCCIÓN

culturales del paciente objeto de estudio. Los inconvenientes del test, como en otros CI, son secundarios a la dificultad de encontrar un informador válido.

Dementia Questionnaire (DQ)

El DQ, desarrollado por Fischhof *et al*²⁰⁷ es otro de los CI empleados en la actualidad, habiendo demostrado su utilidad como test de cribado de demencia, si bien es cierto que aplicado a investigación, sin que exista en la actualidad ninguna traducción validada para la población española.

El test evalúa a través del informador distintos dominios del sujeto de estudio englobando alteraciones en la memoria, fallos de expresión verbal, percepción de la enfermedad (tanto por parte del paciente como de los cuidadores), así como todo el conjunto de problemas de salud conocidos y sobre los que se pueda informar eficazmente. Los resultados publicados para el DQ muestran una Sensibilidad y Especificidad para demencia de 0.9 y 1.0 respectivamente, con una alta fiabilidad interobservador²⁰⁸.

En la siguiente tabla se muestra una comparativa de los diferentes TNps o mini-baterías de test que pueden ser utilizados en el cribado de la demencia²⁰⁹.

DURACIÓN	TEST	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	FIABILIDAD
<5 minutos	TFV	0,91	0,94	
	SPMSQ*	0,86	0,79	0,73
	MIS*	0,8	0,96	0,85
	TdR*	0,93	0,93	0,89
	Fototest*	0,93	0,8	0,89
	TMA	0,91	0,53	
5-10 minutos	MMSE*	0,89	0,82	0,86
	MEC*	0,89	0,75	0,67
	Eurotest*	0,91	0,82	0,98
	T @M	0,87	0,82	
10-15 minutos	T7M*	1	0,96	0,92
	PCL*	0,94	0,94	0,79
>15 minutos	ACE*	0,92	0,96	0,81
	MoCA	1	0,9	0,9

* Los tests señalados cuentan con estudios en España y los datos hacen referencia al estudio con mayor rigor metodológico

Tabla 1.12: TNps breves y minibaterías de test

1.4.2. El proceso diagnóstico de la demencia en Atención Primaria

La Atención Primaria (AP) es el primer nivel de asistencia sanitaria al que accede el ciudadano, como individuo y miembro de una comunidad. Las características específicas y definitorias de la AP como son su accesibilidad, integralidad, longitudinalidad y coordinación convierten a este nivel asistencial en una posición ventajosa para la detección de la demencia en la población general^{210,211}.

Sin embargo, también existen problemas en la detección de los trastornos cognitivos en AP, siendo los más destacables la escasez de tiempo por consulta (5 minutos de media en España frente a los 10,7 minutos del resto de Europa) y la escasa confianza en el diagnóstico que los propios profesionales reconocen en su labor asistencial²¹².

Llama la atención que, en un nivel asistencial donde existe una gran accesibilidad y alto grado de frecuentación por parte de la población anciana, la demencia sea una enfermedad infradiagnosticada^{213,214}.

Según la Asociación Americana de Neurología (AAN), no existe actualmente evidencia de que la realización rutinaria de cribado de la demencia en la población asintomática suponga ninguna ventaja y hasta la fecha no se ha propuesto en ningún país la detección sistemática de pacientes con demencia en AP. Sin embargo, sí es recomendable de manera general la búsqueda de casos a través de un cribado activo ante la detección de un factor de riesgo de la enfermedad (quejas de pérdida de memoria, deterioro cognitivo o funcional)^{163,215}. Los beneficios de un diagnóstico precoz de la demencia son múltiples, facilitando la comprensión global del problema para el paciente y su entorno familiar, al tiempo que se facilita el acceso al tratamiento y a las medidas sociales de apoyo²¹⁶.

Tras la sospecha de demencia en AP, el manejo de los pacientes va a implicar una labor multidisciplinar que incluirá a todo el Equipo de Atención Primaria (EAP), siendo complementado por Atención Especializada (AE) y la Atención Sociosanitaria (ASS).

En las consultas de AP, la detección y el diagnóstico de la demencia debe basarse en mantener una adecuada actitud de alerta por parte del médico de familia, realizando una historia clínica

INTRODUCCIÓN

dirigida y una adecuada valoración cognitiva y funcional con el fin de optimizar el uso de recursos²¹⁷.

Normalmente, la sospecha diagnóstica surge de quejas (por parte del paciente o de sus familiares) relativas a fallos de memoria, cambios en sus actividades cotidianas o en la personalidad, pudiendo asociarse síntomas psiquiátricos.

El proceso diagnóstico completo del síndrome demencial debe comprender los siguientes pasos: establecer la presencia de deterioro cognitivo, caracterizar este deterioro como demencia (diagnóstico sindrómico), valorar el grado de repercusión (funcional, familiar y social) y, por último, identificar el tipo de demencia (diagnóstico etiológico)²¹⁸.

Desde el comienzo de la atención en AP, el paciente debe ser sometido a una completa valoración clínica que incluya la realización de una anamnesis dirigida, exploración física, valoraciones cognitiva y funcional (adaptadas al tiempo medio por consulta: 5-10 minutos) y, por último, exploraciones complementarias (cuyo objetivo consiste en descartar comorbilidad o causas secundarias de demencia).

La elaboración de una **historia clínica dirigida** debería incluir antecedentes familiares (demencia, enfermedades psiquiátricas o neurológicas) y personales (factores de riesgo o enfermedad cardiovascular, trastornos psiquiátricos, traumatismos craneoencefálicos, antecedentes quirúrgicos, enfermedades endocrinometabólicas o de transmisión sexual, etc...).

Se debe obtener una información completa acerca de los síntomas cognitivos: su instauración y evolución, así como la conciencia de enfermedad del paciente y síntomas acompañantes. Por otra parte, es importante realizar una completa exploración psicopatológica.

Por último, hay que considerar el tratamiento farmacológico que el paciente esté recibiendo, a fin de considerar sus posibles efectos secundarios a nivel cognitivo.

La **exploración física general y neurológica** debe ir encaminada al diagnóstico de otras patologías concomitantes, o bien, a detectar factores predisponentes para desarrollar una demencia.

INTRODUCCIÓN

Con el fin de realizar el cribado de demencia, el paciente debe someterse a una **evaluación cognitiva**, a través de la realización de algún test neuropsicológico y complementando los datos recogidos con los de un informador fiable. En cuanto a los TNps que pueden ser aplicados en este nivel asistencial, merece la pena destacar algunos de ellos, por su facilidad y brevedad de aplicación: El MMSE, Mini-Cog, MIS, CPCOG y el Test del Reloj²¹⁹. Sin embargo, conviene aclarar que se puede usar cualquiera de los TNps y mini-baterías de test siempre que se adapten a las condiciones asistenciales de la AP^{44,188,220}. Entre los Cuestionarios al informador útiles en AP se encuentran el IQCODE (con su versión breve-SS-IQCODE-) y el DQ.

A continuación se detallan las características de dos test que por la brevedad en su aplicación cobran especial relevancia en las consultas de Atención Primaria: el Mini-Cog²²¹ y el *El General Practitioner Assessment of Cognition (GPCOG)*²²².

El Mini-Cog es un test de breve aplicación (menos de 5 minutos), desarrollado por Borson *et al* que combina el denominado “3-item delayed word recall test” (que consiste en el recuerdo diferido de tres palabras) con el test del reloj. En función de los fallos en el “3-item delayed word recall test”, se realiza o no el test del reloj, por lo que aumenta de este modo el rendimiento de la prueba. Los estudios de validación revelan una Sensibilidad y Especificidad de 0.76 y 0.89 respectivamente. Además, presenta determinadas ventajas respecto a otros TNps breves ya que el resultado no se ve afectado por la etnia, la lengua, ni el nivel educativo del paciente sobre el que se aplica^{221,223}.

El **General Practitioner Assessment of Cognition (GPCOG)**, desarrollado por Brodaty *et al* es, en realidad, una mini-batería de test que incluye la entrevista al informador que fue diseñado especialmente para su utilización en Atención Primaria con un tiempo de aplicación corto (unos seis minutos de promedio). Hasta la fecha, sólo está disponible la versión en lengua inglesa, aunque existen estudios de validación para países no anglosajones. Los resultados de validez muestran unos resultados aceptables, con una Sensibilidad de 0.85 y una Especificidad de 0.86^{222,224}.

La **valoración funcional** se basa en la habilidad del paciente en desarrollar con autonomía capacidades básicas, instrumentales y avanzadas. Se trata de un aspecto imprescindible ya que

INTRODUCCIÓN

forma parte de los criterios diagnósticos de demencia y su aplicación es útil para valorar la evolución del paciente²²⁵.

Las actividades básicas incluyen tareas de autocuidado, mientras que el resto son las que el paciente requiere para mantener una vida independiente en cuanto a sus deseos, inquietudes y aficiones personales²²⁶. Son estas últimas las más precozmente afectadas en el deterioro cognitivo. Existen numerosas escalas para la valoración funcional de actividades básicas de la vida diaria (ABVD), destacando los Índices de Barthel²²⁷ y de Katz²²⁸, o la Escala de Incapacidad Física de la Cruz Roja²²⁹.

Las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) incluyen el uso de aparatos domésticos, planificación de tareas en el hogar, autonomía fuera del domicilio y control de la medicación. Para la valoración de AIVD las Escala de Lawton y Brody²³⁰, el Cuestionario de Actividad Funcional de Pfeffer (*Functional Activities Questionnaire*, FAQ²³¹) o la Escala de Bayer de las actividades de la vida diaria (*Bayer Activities of daily Living*, B-ADL²³²), son también cuestionarios ampliamente difundidos. Sin embargo, se trata de escalas muy sesgadas culturalmente debido a que la realización de determinadas tareas en determinados medios como el español han estado tradicionalmente ligadas al sexo femenino²¹⁷.

Algunas son específicas para demencia como la Escala de Blessed²⁰³, aunque existen otras de reciente introducción como *The Disability Assessment For Dementia* (DAD)²³³, la Escala para el deterioro de las actividades de la vida diaria en demencias (IDDD)²³⁴, *The Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities Of Daily Living* (ADCS-ADL)²³⁵, o *The ADCS-ADL Inventory modified for more severe dementia* (ADCS-ADL-sev)²³⁶.

La escala de valoración funcional más difundida es el **Índice de Barthel**, constituyendo una herramienta muy útil en este nivel asistencial. Consta de la valoración de diez actividades básicas representativas de la autonomía del paciente (comer, lavarse, vestirse, arreglarse, deposición, micción, uso del retrete, deambulación-traslado y subir escaleras). Mediante la aplicación de esta herramienta, se puede clasificar a los sujetos en función de la puntuación obtenida sobre un máximo de 100 puntos. Por debajo de 20 puntos se considera una dependencia total, con 100 puntos se considera al sujeto independiente para las ABVD mientras que, entre 60 y 99 puntos el sujeto es dependiente moderado²²⁷.

INTRODUCCIÓN

El *Índice de Katz* surgió en 1959 con el fin de clasificar la dependencia en relación a ABVD de sujetos que habían sufrido una fractura de cadera, generalizándose más tarde como escala de valoración general de dependencia. Este instrumento clasifica a los sujetos en tipologías distintas (alfabéticamente, de menor a mayor dependencia) según su grado de afectación en diversas actividades, lo cual dificulta el seguimiento evolutivo con la misma herramienta. Fue elaborado para su aplicación breve (5 minutos de media) en sujetos mayores de 65 años, por lo que también constituye un instrumento adecuado para la valoración funcional en Atención Primaria^{228,237}.

La *Escala de Incapacidad Física de la Cruz Roja* también sirve para la valoración funcional de ABVD. Se trata de una escala de tipo ordinal que establece seis grados de afectación de menor a mayor incapacidad, estando compuesta de dos subescalas: física y mental. Es una escala rápida y de fácil aplicación, por lo que puede recomendarse su uso en AP. Sin embargo, su principal inconveniente radica en que no siempre es fácil el estadiaje de los sujetos^{217,229}.

La *Escala de Lawton y Brody* se emplea para la valoración de AIVD. Consta de 8 ítems y la mitad de ellos hace referencia a tareas del hogar. A pesar del mencionado sesgo en relación al género, cuenta con destacables ventajas como su brevedad o facilidad en su aplicación. Para compensar el sesgo cultural en la valoración de las actividades instrumentales de la vida diaria se puede recurrir al *Cuestionario de Actividad Funcional de Pfeffer* (FAQ), que consta de 10 ítems relacionados con diversas actividades ponderados según el grado de autonomía. Esto permite que el peso relativo de las actividades ligadas al sexo femenino tengan menor repercusión en la puntuación final del cuestionario, permitiendo una mejor valoración en nuestro medio²¹⁷.

La *Escala de Bayer de las actividades de la vida diaria* (*Bayer Activities of daily Living*, B-ADL) puede emplearse para la detección precoz de la demencia, aunque su objetivo principal es la valoración funcional de las AIVD. Consta de 25 preguntas de las cuales 5 miden actividades básicas, 16 actividades instrumentales y el resto, función cognitiva. El promedio de tiempo en aplicarse es de 10 minutos. Cuenta con una validación en España y otros países europeos siendo en nuestro medio más sensible que el MMSE para el diagnóstico de demencias en población de bajo nivel cultural^{232,238}.

INTRODUCCIÓN

La Escala para el deterioro de las actividades de la vida diaria en demencias (*Interview for deterioration in Daily living Activities in Dementia, IDDD*) es un completo instrumento para la valoración actividades básicas e instrumentales de la vida diaria específica de demencia. De sus 33 ítems, 16 están destinados a la evaluación de AVD y la puntuación final clasifica al sujeto, desde la ausencia de deterioro funcional (33 puntos), hasta la dependencia completa (99 puntos). El IDDD cuenta con una versión validada en castellano y se trata de una escala práctica al tratarse de una herramienta completa (evaluación de ABVD y AIVD), con una buena consistencia interna y adecuada fiabilidad test-retest. Un inconveniente es el prolongado tiempo de aplicación (12-15 minutos), lo cual puede dificultar su aplicación en AP^{234,239}.

1.4.3. El diagnóstico de las demencias en Atención Especializada

El proceso diagnóstico iniciado en AP descrito en el apartado **1.4.2** debe completarse en las consultas de neurología, de manera que, tras la sospecha diagnóstica, en AE se debe confirmar la presencia de deterioro cognitivo, caracterizar este deterioro como demencia (diagnóstico sindrómico), valorar el grado de repercusión (funcional, familiar y social) y, además, identificar el tipo de demencia (diagnóstico etiológico)²¹⁸. Algunos de los aspectos referidos a la valoración funcional han sido descritos en el apartado anterior. A continuación se profundizará en los elementos característicos en relación con el diagnóstico de la demencia en este nivel asistencial, destacando la valoración neuropsicológica y del grado de severidad de la demencia; así como el diagnóstico diferencial y las exploraciones complementarias necesarias para cumplir con los objetivos anteriormente enumerados.

1.4.3.1. Diagnóstico neuropsicológico de la demencia. Estimación de la severidad del deterioro

El diagnóstico sindrómico de la demencia es esencialmente clínico, siendo la historia y la evaluación clínica la base fundamental del mismo. Sin embargo, la Sociedad española de neurología (SEN) recomienda, además de la evaluación clínica inicial, una exploración neuropsicológica mediante pruebas de evaluación general de tipo breve-intermedia como el test de Barcelona abreviado (TB-A)^{240,241}, la Escala cognitiva de evaluación de la enfermedad de Alzheimer (ADAS)²⁴², o el *Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly* (CAMDEX), cuando se pretenda una exploración sistemática de las áreas neuropsicológicas

INTRODUCCIÓN

más importantes en un tiempo razonable. Algunos autores recomiendan en la valoración especializada de los pacientes con sospecha de deterioro cognitivo una doble aproximación: exploración sindrómica y funcional²⁴³. Ambos aspectos se desarrollan a continuación.

Para la selección de una batería neuropsicológica concreta, habrá que considerar dos elementos fundamentales: características psicométricas adecuadas a las áreas neuropsicológicas que se pretenden evaluar y existencia de datos normativos en el medio en el que pretenda aplicarse. En el ámbito español destacan los proyectos NORMACODEM y NEURONORMA que presentan datos de normalización y validación de diversos instrumentos cognitivos y funcionales^{244,245}.

Test Barcelona abreviado

El TB-A consiste en la versión simplificada del test Barcelona, una batería neuropsicológica que permite una evaluación pormenorizada de 152 funciones diferentes (lenguaje, orientación, lectura, cálculo, etc...) cuyo principal inconveniente es su prolongado tiempo de aplicación (dos horas y media de promedio en personal cualificado con experiencia). La versión abreviada del test Barcelona contiene los principales apartados de la versión completa del test en relación a la función cognitiva (55 ítems), explorando las siguientes funciones: lenguaje, orientación, lectura, escritura, reconocimiento visual, memoria y abstracción. La puntuación puede oscilar entre 0 y 110 puntos (cada ítem se puntúa de 0-2) y, tras una conversión hasta una puntuación donde la media equivale a 100 puntos, se considera un resultado positivo si se obtienen menos de 85 puntos (-1 DE). Como ventajas del TB-A cabe destacar su capacidad para establecer el perfil clínico del paciente (poniendo de manifiesto sus capacidades preservadas y alteradas), así como la obtención de una puntuación global y la buena correlación con otra batería neuropsicológica relevante: el ADAS. Por otra parte, el tiempo de aplicación resulta razonable: 30-40 minutos. Como principal inconveniente, hay que resaltar que el TB-A no es un buen test para el diagnóstico diferencial de la patología neuropsiquiátrica más frecuente en ancianos ni para la correcta valoración de pseudodemencia o pseudodepresión.

INTRODUCCIÓN

Escala cognitiva de evaluación de la enfermedad de Alzheimer (Alzheimer's Disease Assesment Scale –ADAS-)

La escala ADAS es una batería neuropsicológica de gran difusión para la evaluación de pacientes con EA desde su introducción por Mohs *et al* en 1983²⁴². En España, existen diversos estudios de validación y adaptación que facilitan su aplicación en nuestro país. La ADAS consta de dos escalas bien diferenciadas, que valoran la función cognitiva por un lado (ADAS-Cog); y la parte no cognitiva por otro (ADAS-NoCog). La ADAS-Cog está formada por 11 subtest que valoran memoria, lenguaje y praxis: recuerdo de palabras, órdenes verbales, denominación, praxis constructiva e ideacional, orientación, reconocimiento de palabras, recuerdo de las instrucciones de la prueba de memoria, capacidad y comprensión en el lenguaje hablado y dificultad en encontrar las palabras adecuadas. La ADAS-NoCog contiene 10 ítems que evalúan aspectos como la depresión, llanto, ideas delirantes, alucinaciones o conductas de deambulación. La puntuación máxima de la ADAS-Cog es de 70 puntos, y junto a la de la ADAS-NoCog (50 puntos) se puede alcanzar la puntuación máxima total (120 puntos) implicando mayor grado de alteración a mayor puntuación. Esta batería presenta ventajas importantes en cuanto a su fiabilidad, con un coeficiente alfa de Cronbach de 0.963 y un coeficiente de correlación test-retest de 0.93. Otra ventaja destacable es su tiempo de aplicación de 30 minutos para la parte cognitiva. Los inconvenientes más destacables radican en la influencia de la edad y grado de escolaridad (inconveniente relativo ya que existen medidas de corrección) y en su escasa utilidad para el diagnóstico diferencial de patología neuropsiquiátrica frecuente en ancianos. En cualquier caso, se trata de una batería neuropsicológica de gran difusión para la valoración de pacientes con EA, tanto a nivel clínico como en investigación, ya que permite obtener una muestra de los diferentes dominios cognitivos y de los cambios de conducta en un espacio breve de tiempo; además de poder aplicarse en pacientes con diferentes estadios evolutivos de la enfermedad.

Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly (CAMDEX)

El *Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly* (CAMDEX) es una batería neuropsicológica introducida por Roth *et al* en 1986 que permite el diagnóstico de las demencias con criterios clínicos operativos y estandarizados, así como la valoración de la intensidad del deterioro y de la conducta y adaptación del paciente⁷⁰. En la actualidad cuenta con una versión validada y adaptada a la población española desde 1990 (llevada a cabo por

INTRODUCCIÓN

López-Pousa *et al*) en la que se demuestra no sólo su utilidad en el diagnóstico de demencia sino también su eficacia en el diagnóstico de sus diferentes subtipos⁷¹. Existe en el CAMDEX un subapartado para la valoración cognitiva (CAMCOG). La versión original del CAMDEX está dividida en 8 secciones (ordenadas alfabéticamente de A-H) en las que son evaluados numerosos aspectos del sujeto:

-Sección A: Esta sección aborda aspectos del estado físico y mental del paciente en el momento presente, apoyándose también en los antecedentes personales y familiares del mismo. La sección “A” investiga de manera específica si existen evidencias de psicosis de causa orgánica, depresión o psicosis paranoide. Además, se recoge información sugerente de deterioro cognitivo (EA) o retraso mental.

-Sección B (CAMCOG): En la sección “B” se realiza la valoración cognitiva del sujeto, evaluándose diversas áreas a través de 60 ítems: orientación, lenguaje, memoria, atención, cálculo, praxis, pensamiento abstracto y percepción. En el estudio de validación y normalización en la población española (63 ítems), la puntuación del CAMCOG es de 107, con un punto de corte de 73-74 puntos para discriminar entre normalidad y demencia. Con este punto de corte, la S y E son de 0.933 y 0.733 respectivamente. En la adaptación para la población española, los autores destacan que con un punto de corte de 69/70 se alcanza la máxima sensibilidad (S=0.96, E=0.65). Por otra parte, los datos relativos a la fiabilidad son aceptables con una fiabilidad test-retest es de 0.86 y una buena consistencia interna (coeficiente alfa de Cronbach=0.89)²⁴⁶.

-Sección C: En esta sección, el evaluador investiga aspectos relacionados con el aspecto del sujeto, comportamiento, nivel de conciencia, fluidez verbal, fluidez del pensamiento y autopercepción. Los aspectos valorados en la sección “C” se completan al final de la entrevista.

-Sección D: Consiste en una exploración física elemental que incluye una exploración neurológica con el fin de distinguir más adelante demencias primarias de las secundarias (en caso de alcanzarse el diagnóstico de demencia).

INTRODUCCIÓN

-Sección E: Recoge los resultados de una batería básica de exploraciones complementarias: analítica sanguínea (hemograma, urea, iones, B₁₂, ácido fólico, perfil hepático y serología VDRL) y neuroimagen (TAC).

-Sección F: En esta sección se registra la información relativa a la medicación actual que se le ha prescrito al sujeto (posología y duración del tratamiento).

-Sección G: La sección “G” recoge información clínica útil que sirva de complemento a las secciones anteriores.

-Sección H: En esta sección se realiza una entrevista estructurada a un informador, y registra información relativa a cambios del sujeto en relación a las actividades diarias, cambios de personalidad o indicadores de deterioro cognitivo.

El CAMDEX incorpora diversas herramientas estandarizadas para la valoración integral del sujeto: MMSE, escala de Hachinski (lesiones vasculares) y el Test mental abreviado (TMA). Por otra parte, cuenta con instrumentos propios como la Escala orgánica (OS), la Escala de demencia multi-infarto y la Escala de depresión (DS)²⁴⁶.

La aplicación completa del CAMDEX se recomienda que la realice un especialista o personal sanitario específicamente entrenado. Se estima que la duración total de la batería es de unos 60 minutos de promedio. En la batería original, tras su finalización podían obtenerse los siguientes diagnósticos en base a los criterios vigentes: demencia (EA, demencia multi-infarto, EA con patología cerebrovascular asociada y demencia secundaria), depresión mayor, síndrome de ansiedad o trastorno fóbico, psicosis paranoide u otro tipo de enfermedad psiquiátrica.

En la actualidad existe una versión revisada del CAMDEX (CAMDEX-R) y, tanto la versión completa de la batería como la sección cognitiva, han sido ampliamente empleados en estudios clínicos y epidemiológicos en España⁷². En la versión española existen algunas variaciones en las subescalas a fin de hallar los puntos de corte de mayor eficiencia diagnóstica. Se trata, por tanto, de un instrumento útil para el diagnóstico de la demencia y sus subtipos en el que destaca la valoración global del sujeto (se tiene en cuenta la intensidad del deterioro, conducta y adaptación del paciente) y la alta fiabilidad interobservador. Como otras baterías neuropsicológicas cuenta con inconvenientes, fundamentalmente cabe destacar su elevado tiempo de administración y la necesidad de personal especializado para su correcta

INTRODUCCIÓN

aplicación e interpretación. A diferencia de otras baterías neuropsicológicas, el CAMDEX si que valora otras patologías frecuentes en el anciano como la depresión y se realiza el diagnóstico diferencial entre ésta y la demencia.

En relación a la estimación del grado de deterioro del paciente una vez que se establece el diagnóstico de demencia, es muy útil recurrir a diversas escalas existentes como la *Global Deterioration Scale* (GDS) o la *Clinical Dementia Rating* (CDR), que sirven como instrumentos que matizan a los sistemas clásicos empleados en base a los sistemas DSM o CIE.

Escala de deterioro global. (Global Deterioration Scale-GDS-)

Esta escala global o de estimación de la gravedad de la demencia, introducida por Reisberg *et al*²⁴⁷ en 1975 pretende clasificar al sujeto evaluado en una de las siguientes categorías: sin déficit cognitivo (1), déficit cognitivo muy leve (2), déficit cognitivo leve (3), déficit cognitivo moderado (4), déficit cognitivo moderado-grave (5), déficit cognitivo grave (6) y, por último, déficit cognitivo muy grave (7). Se trata de una herramienta que, pese a que no existen datos normativos para la población española, se aplica con mucha frecuencia en nuestro país, tanto en el ámbito clínico como en investigación²⁴⁸. Su tiempo de aplicación es muy breve: en torno a 2-3 minutos.

Graduación clínica de la demencia. (Clinical Dementia Rating -CDR-)

En la escala CDR, introducida por Hughes *et al*²⁴⁹ se pretende valorar de forma global el grado de demencia, mediante la evaluación de seis aspectos: 3 cognitivos (memoria, orientación y resolución de problemas) y 3 funcionales (capacidades en el domicilio y en la comunidad, aficiones y cuidado personal). Tras la valoración de los aspectos mencionados anteriormente, se clasifica al individuo en cinco niveles: normalidad (0), demencia posible (0,5), demencia leve (1), demencia moderada (2) y demencia grave o severa (3). De manera similar a la GDS, tampoco existen datos normativos para aplicarlo sobre la población española, sin que esto sea impedimento para que exista una gran difusión y aceptación de su uso tanto a nivel clínico como en investigación²⁴⁸.

1.4.3.2. Exploraciones complementarias y diagnóstico diferencial de las demencias

A pesar de que no exista un consenso universal en relación a las **exploraciones complementarias** necesarias en el estudio sistemático del paciente con sospecha de demencia, existen recomendaciones en nuestro país por parte de diversas sociedades científicas (SEMFYC y SEN, por citar algunos ejemplos^{250,63}) a favor de las mismas, con el fin de descartar comorbilidad o causas secundarias de la demencia.

Según la guía de “*Demencias desde Atención Primaria*” de la Sociedad española de Medicina Familiar y Comunitaria y el Grupo de Demencias de la Sociedad Española de Neurología se recomiendan, fundamentalmente^{250,63}:

- 1.-***Analítica de sangre y orina***, que debería incluir: hemograma, bioquímica perfil hepático, perfil renal, glucemia, iones, tirotropina, albúmina y velocidad de sedimentación globular). Si existen factores predisponentes como anemia, macrocitosis, picadura de garrapata o conducta sexual de riesgo, se recomienda completar el estudio con las determinaciones de vitamina B12, ácido fólico y serologías (*Borrelia*, lúes, VIH). Determinación de albuminuria y sedimento urinario.
2. ***Exploraciones radiológicas*** (radiología de tórax, tomografía computarizada). Su realización depende del contexto clínico del paciente. De esta manera, la TC craneal está indicada en las siguientes circunstancias: edad menor de 65 años, deterioro cognitivo de rápida evolución, focalidad neurológica, trastornos de la marcha o incontinencia de esfínteres, neoplasias, TCE reciente, tratamiento anticoagulante o trastornos de la hemostasia²⁵¹.
- 3.-Si hay sospecha clínica que lo justifique, se debería realizar ***electrocardiograma*** (despistaje de patología cardiovascular)²⁵², ***Resonancia Magnética***^{253,254} (sospecha de patología de sustancia blanca, enfermedad priónica o estudio de hidrocefalia normotensiva) o ***punción lumbar***²⁵⁵ (menores de 55 años, progresión rápida o atípica, inmunodeprimidos, asociación con lúes o cáncer).

Más allá de las indicaciones de las exploraciones complementarias recomendadas por las sociedades científicas, se aporta a continuación un resumen de evidencia de las siguientes

INTRODUCCIÓN

exploraciones: neuroimagen estructural, funcional, marcadores en LCR, EEG y estudios genéticos.

La neuroimagen estructural (TAC, RM) tiene dos objetivos en el contexto del estudio de las demencias: descartar causas secundarias y aportar información útil para el diagnóstico diferencial de las demencias. Por ello, se recomienda, por parte de la SEN y la EFNS, la realización de al menos una prueba de neuroimagen en el proceso diagnóstico de la demencia^{74,255}. La elección de TAC o RM depende de la sospecha clínica. Por ejemplo, la RM es más sensible para la detección de cambios vasculares de localización subcortical y ECJ. Por otra parte, la neuroimagen estructural es más útil en los estadios iniciales de la demencia (menos de dos años de evolución) y hay que considerarla como un complemento a otras herramientas de diagnóstico²⁵⁶. Para más detalles en relación a los hallazgos característicos en la neuroimagen estructural de los diferentes subtipos de demencia puede consultarse el **epígrafe 1.3. Clasificación etiopatogénica: subtipos de demencia.**

El papel de la **neuroimagen funcional** en el proceso diagnóstico de demencia se reserva para aquellos casos en los que es necesario aumentar la especificidad cuando el diagnóstico diferencial es difícil. La SPECT de perfusión con ^{99m}Tc-HMPAO o ¹⁸Xe y la PET con ¹⁸FDG son útiles para medir el flujo cerebral y el metabolismo de la glucosa, respectivamente. Se detalla a continuación el papel de las diferentes técnicas de neuroimagen funcional en el diagnóstico diferencial. La PET en la EA muestra un patrón característico de hipoperfusión ténporoparietal, con un valor diagnóstico superior a la SPECT. Por otra parte, si se emplean marcadores de proteína β-amiloide en la PET, podrá observarse en la EA, DLB y DCL una captación variable (en la EA está aumentada, mientras que en la DLB y en el DCL la captación presenta un patrón menos definido)²⁵⁷. No existe captación de proteína β-amiloide en la DFT. La SPECT tiene una Sensibilidad de 0.71 y una Especificidad de 0.9 para distinguir EA de controles y E=0.76 para otras demencias como DV o DFT²⁵⁸. Para el diagnóstico diferencial entre EA y DLB la técnica que ha demostrado mayor utilidad es la ¹²³I-FP-CIT SPECT (usa como marcador un transportador de dopamina: el DAT), con una S=0.77 para la detección de DLB clínicamente probable y E=0.9 para descartar demencia de otra causa, fundamentalmente EA²⁵⁹. Existen otros marcadores empleados en la SPECT para el diagnóstico diferencial entre EA y DLB, pero ninguno alcanza en rendimiento diagnóstico al marcador mencionado anteriormente. Por otra parte, la fiabilidad de la SPECT con

INTRODUCCIÓN

transportador de dopamina se ha confirmado con datos histopatológicos procedentes de necropsias. Por último, en el diagnóstico diferencial de entre la EA y DFT cobra también un papel relevante la neuroimagen funcional (PET y SPECT), de modo que en la DFT es característica la hipoperfusión frontal y/o temporal, con una $S=0.8$ y $E=0.65$ para distinguir ambas entidades²⁶⁰.

La utilidad de los *biomarcadores* presentes en el LCR (líquido cefalorraquídeo) van cobrando cada vez más relevancia, hasta el punto de formar parte de los nuevos criterios diagnósticos introducidos por el *National Institute on Aging* y la *Alzheimer's Association* (NIA-AA) en 2011. Sin embargo no puede hablarse de una implantación general en la práctica clínica habitual, a falta de un consenso en relación a la fiabilidad y la estandarización de los test de detección de los biomarcadores. Por otra parte, en la actualidad, resulta difícil establecer puntos de corte que discriminen los valores normales y patológicos. Conviene aclarar que los datos que más adelante se desarrollan provienen de estudios epidemiológicos llevados a cabo en centros especializados, haciendo difícil la generalización y la extrapolación de los resultados (aparte de la ya mencionada dificultad para su implantación en la práctica clínica). La alteración en los niveles de diversos biomarcadores puede objetivarse en diferentes subtipos de demencia, y su determinación puede resultar útil tanto en el proceso diagnóstico como en el diagnóstico diferencial entre éstos y con otras enfermedades neurológicas. Existe evidencia a favor del descenso de β -amiloide de 42 aminoácidos ($A\beta$ -42) y elevación de la proteína τ total (T- τ) y τ hiperfosforilada (P- τ) en el LCR en diferentes subtipos de demencia: EA y DFT. En la DLB y en la DV puede haber un aumento de T- τ y P- τ en algunos casos, mientras que existe una reducción de la $A\beta$ -42 en la mayoría de los pacientes. La combinación de $A\beta$ -42 y T- τ permite aumentar la especificidad para distinguir EA de DFT ($E=0.85$), DLB ($E=0.67$) o DV ($E=0.48$), pero hay que tener en cuenta que existe una amplia variabilidad en función de la técnica y de cada estudio^{60,74}. Por otra parte, algunos estudios en pacientes con DCL han demostrado una sensibilidad para predecir progresión a EA. Los biomarcadores en LCR de los que se ha hablado tienen una alta S y E para diferenciar EA de controles, depresión y demencia alcohólica (mayor de 0.8). Por otra parte, la P- τ ha demostrado mayor especificidad para diferenciar EA de otras demencias y otros trastornos neurológicos²⁶¹. En otras enfermedades neurológicas, como la enfermedad cerebrovascular y EP sin demencia, ELA y PSP, los niveles de T- τ son normales o se encuentran ligeramente elevados. En la ECJ, los niveles de T- τ son mucho más altos que en la EA y existe un incremento importante en el ratio T- τ / P- τ que permite con una fiabilidad

INTRODUCCIÓN

próxima al 100% la discriminación entre ECJ y otras demencias²⁶². Por último, existen otros biomarcadores de perfil clínico poco establecido que se encuentran alterados en EA, DFT, DV y ECJ: neurofilamentos pesados, neurofilamentos ligeros y la proteína 14-3-3²⁶³.

En relación a los *estudios genéticos* relacionados con la demencia, se han identificado diversos genes relacionados fundamentalmente con la EA, pudiendo atribuirse únicamente en un 0,5-1% de los casos de EA un origen genético. Las mutaciones más relevantes en la fisiopatología de la EA son, en orden de frecuencia, las que afectan a la PSEN 1 (30-70%), APP (10-15%) y PSEN 2 (menos de un 5%)²⁵⁸. En lo que respecta al genotipo de la EA de inicio tardío, de entre la multitud de genes estudiados, únicamente el alelo APOE ϵ 4 se ha confirmado como factor de riesgo en grandes estudios poblacionales, mientras que el alelo APOE ϵ 2 se ha asociado a un menor riesgo. El riesgo de EA de inicio tardío es 8 veces mayor en portadores homocigotos, frente al riesgo tres veces superior observado en heterocigotos frente a los controles. En una serie con confirmación histopatológica, la S y E de la presencia de APOE ϵ 4 y EA fue de 0.65 y 0.68 respectivamente. El riesgo de la asociación entre APOE ϵ 4 y EA se establece con más claridad entre mujeres (frente a hombres) y en edades comprendidas entre los 55 y 65 años (siendo más débil en edades superiores). El genotipo APOE ϵ 4, por otra parte, se ha relacionado con mayor probabilidad de DV y DLB. Con excepción de los caso de EA de origen genético, puede afirmarse que la asociación entre la genética y la demencia es compleja, existiendo probablemente, fenómenos multifactoriales en relación con la penetrancia de los diferentes genes mutados y una influencia ambiental que dificulte en el momento actual asociaciones suficientemente consistentes. Se han estudiado múltiples polimorfismos y algunos se han asociado a EA, pero se desconoce su impacto real sobre la enfermedad, por lo que no tienen por ahora utilidad clínica alguna^{108,261,264}. De hecho, ninguna de las principales guías (SEN⁷⁴, EFNS²⁵⁵) recomiendan en la actualidad la determinación del genotipo APOE ϵ 4 en la práctica asistencial (con fines diagnósticos ni predictivos), dado que ésta no se considera lo suficientemente sensible ni específica. Tampoco se recomienda para el diagnóstico diferencial de los distintos subtipos de demencia.

El *electroencefalograma* (EEG) y el análisis cuantitativo del mismo (*mapping*), son útiles en el diagnóstico diferencial de las demencias con otras enfermedades neurológicas (fundamentalmente: delirium, crisis parciales complejas, estado de mal epiléptico no convulsivo o ECJ). En la actualidad, el EEG no se recomienda de forma rutinaria en el

INTRODUCCIÓN

proceso diagnóstico de la demencia ya que, si bien pueden detectarse cambios en el trazado de la mayoría de los pacientes con EA o DLB, éstos son inespecíficos. Además, un EEG normal puede ser compatible con algunos tipos de demencia, por lo que no se trata de una herramienta útil para el diagnóstico de la demencia⁷⁴.

El **diagnóstico diferencial** debe establecerse, fundamentalmente, con las siguientes entidades clínicas: estado confusional y delirium; deterioro cognitivo leve (DCL- véase el *epígrafe 1.2.1*-) depresión y otras enfermedades psiquiátricas^{251,265-267}.

Estado confusional y delirium

En ambos casos, existe incapacidad para pensar con claridad, fluidez y coherencia como consecuencia de un daño cerebral generalmente metabólico (aunque también es frecuente un origen tóxico, medicamentoso o infeccioso). En el estado confusional es habitual la disminución el nivel de conciencia, mientras que en el delirium predominan los síntomas positivos de la alteración de la conciencia, de tal forma que pueden presentarse alucinaciones, agitación psicomotriz e insomnio. El DSM-IV distingue delirium secundario a enfermedad médica, inducido por sustancias y delirium secundario a múltiples etiologías. Por otra parte, reserva el diagnóstico de “delirium no especificado” a aquellos casos en los que el clínico no es capaz de encontrar la etiología específica causante del cuadro clínico³². Los criterios diagnósticos de delirium (según el CAMDEX) se muestran en la siguiente tabla⁷⁰:

Dos de los siguientes criterios:
A. Cambio en el nivel de conciencia que se manifiesta en tres de los siguientes síntomas:
1. Pensamiento lento e impreciso. 2. Incapacidad evidente en focalizar y mantener la atención y la concentración. 3. Errores de comprensión con mala interpretación del entorno. 4. Agitación o estupor periódico. 5. Despertar incompleto con periodos de adormecimiento.
B. Inicio repentino del cambio de nivel de conciencia y de la función cognoscitiva que deben estar presentes durante menos de 6 meses.
C. Desorientación en dos de los siguientes criterios:
1. Tiempo. 2. Lugar de residencia. 3. Lugar actual.
D. Deterioro de la memoria inmediata (incapacidad para recordar y repetir acontecimientos recientes).
E. Distorsión perceptiva visual (más rara vez auditiva) en forma de ilusiones o alucinaciones de carácter temeroso y, a menudo, delirios con un elevado contenido de ansiedad o de naturaleza persecutoria.
F. Marcada fluctuación del nivel de conciencia y del rendimiento cognoscitivo.
NOTA: En caso de diagnosticar un estado de obnubilación/delirium junto con demencia, deben cumplirse los criterios de demencia, antes de la aparición o después de la recuperación, debiendo especificarse el tipo de la misma.

Tabla 1.13: Criterios CAMDEX de obnubilación/delirium

INTRODUCCIÓN

A continuación, se exponen las características diferenciales entre demencia y delirium²⁶⁸:

DELIRIUM	DEMENCIA
Comienzo preciso, brusco, con fecha identificable	Comienzo gradual (no se puede fechar exactamente)
Enfermedad aguda: días o semanas, raramente más de 1 mes.	Enfermedad crónica: progresa de forma característica durante años
Por lo general, reversible	Por lo general irreversible, crónicamente progresiva
Desorientación precoz	Desorientación en la fase tardía de la enfermedad
Variabilidad frecuente	Estabilidad clínica
Alteraciones fisiológicas destacadas	Cambios fisiológicos menos llamativos
Nivel de conciencia alterado y cambiante	Nivel de conciencia no alterado hasta fase terminal
Duración de la atención llamativamente corta	La duración de la atención no suele estar alterada
Alteración del ciclo sueño-vigilia con variación de hora en hora	Alteración del ciclo sueño-vigilia con inversión día-noche, sin variaciones horarias
Marcados cambios psicomotores (hipo-hiperactivo)	Alteraciones psicomotoras característicamente tardías

Tabla 1.14: Características diferenciales entre demencia y delirium

Depresión y otras enfermedades psiquiátricas

La depresión es una patología frecuente en la población general y es importante tenerla en cuenta en el diagnóstico diferencial por ser difícil distinguir si el déficit cognitivo observado es consecuencia de una depresión o si los síntomas depresivos son concomitantes al síndrome de demencia. Otras enfermedades psiquiátricas con las que se debe establecer el diagnóstico diferencial serían los trastornos disociativos, la esquizofrenia o la manía/trastorno bipolar.

Considerando el diagnóstico diferencial entre demencia y depresión, la edad en que se presenta la demencia suele ser en personas de edad avanzada (más de 65 años), con un curso progresivo, sin conciencia de enfermedad (anosognosia). Por otra parte, las quejas subjetivas de memoria son menores que los hallazgos presentes en los test. Las alteraciones en otras esferas cognitivas (afasia, apraxia, agnosia) estarán presentes o aparecerán durante la evolución. Por último, la atención y la función ejecutiva pueden ser normales inicialmente.

La depresión puede aparecer a cualquier edad y con un curso fluctuante, tras un inicio agudo o subagudo. Las quejas subjetivas acerca de la memoria suelen ser mayores que los reflejados en los test, sin afectarse otros dominios cognitivos. Suele existir percepción de la enfermedad, y siempre se encuentran afectadas la atención y la función ejecutiva. En caso de que exista una alta sospecha de depresión, se recomienda la realización del test de Yesavage (un test que cuenta con una versión abreviada de 15 ítems donde se valoran síntomas afectivos, considerándose positivo con una puntuación de más de 6 puntos: depresión leve-6 a 9 puntos-, y depresión establecida con más de 9 puntos)²⁶⁹.

1.5.-EPIDEMIOLOGÍA DE LA DEMENCIA

1.5.1. Conceptos generales en epidemiología

1.5.1.1. Prevalencia e incidencia. Tipos de estudios epidemiológicos

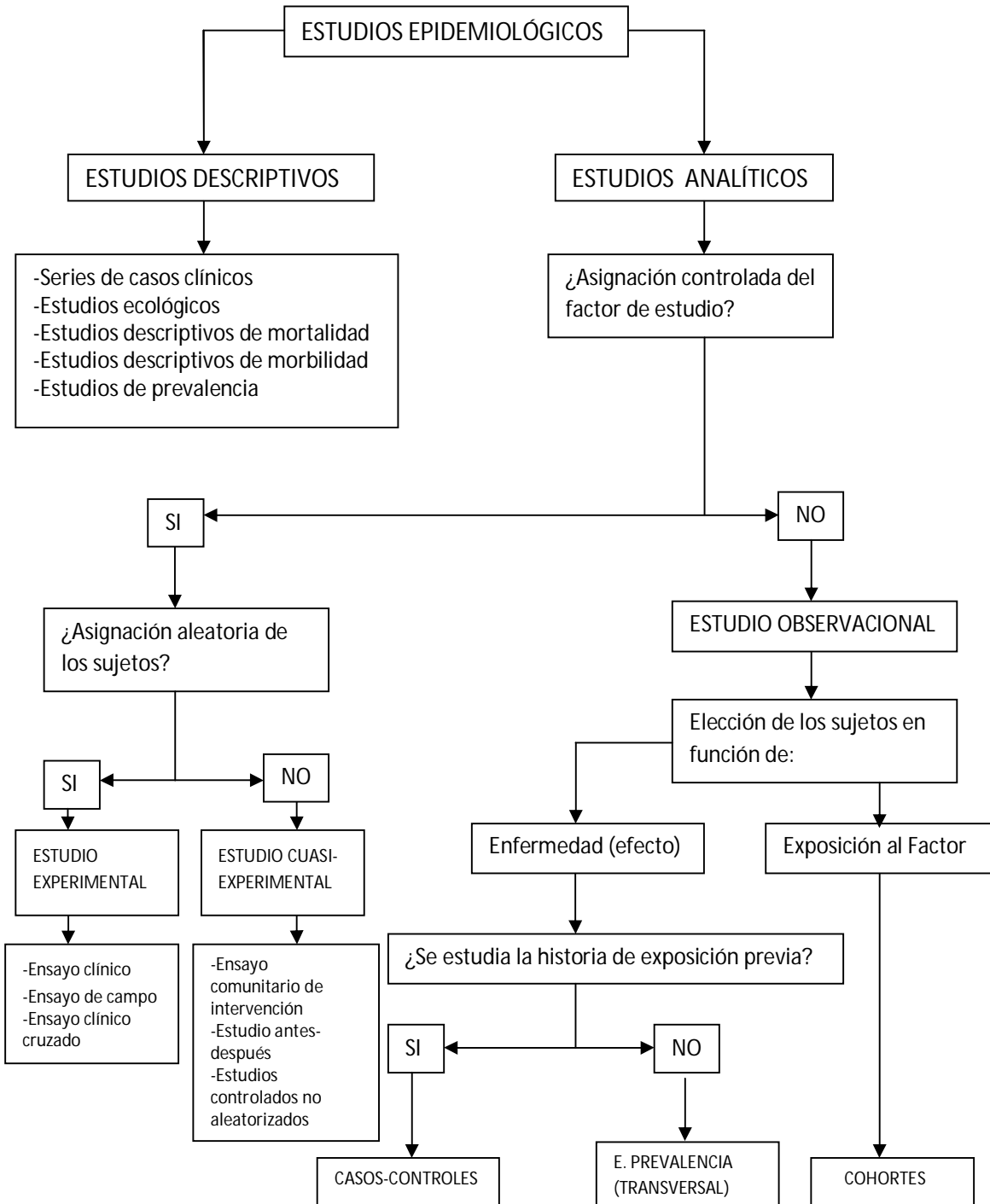


Diagrama 1: Tipos de estudios epidemiológicos.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia y la incidencia son dos conceptos empleados en epidemiología para describir la frecuencia de una determinada enfermedad²⁷⁰.

De este modo, la **prevalencia** (P) de una enfermedad es el número total de casos entre el total de la población. No distingue entre casos antiguos y casos nuevos y, por otra parte, describe la situación en un momento determinado del tiempo. Además, se modifica en función del tiempo y de la duración de la enfermedad (aumentando cuando se incrementa cualquiera de los dos). Se calcula en función de la siguiente fórmula:

$$P = \frac{\text{Número total de casos de enfermedad}}{\text{Población en ese momento}}$$

La **incidencia** (I) se define como el número de casos nuevos de una enfermedad detectados en un periodo de tiempo. Es, por tanto, la probabilidad de que un individuo desarrolle la enfermedad en ese periodo.

$$I = \frac{\text{Número de casos nuevos en un periodo de tiempo}}{\text{Población en riesgo el inicio de ese periodo}}$$

En epidemiología, se distinguen dos grandes tipos de estudios: descriptivos y analíticos^{271,272}.

Un **estudio descriptivo** pretende describir las características y la frecuencia de un problema de salud en función de las características de individuo (edad, sexo, estado civil, etc...), lugar (área geográfica) y de tiempo de aparición de un problema y su tendencia. Pueden servir de base de estudios analíticos. Un **estudio analítico** tiene como finalidad intentar establecer una relación de causalidad entre un factor de riesgo y una determinada enfermedad. A su vez, un estudio analítico puede ser **experimental** (el investigador asigna el factor de estudio) u **observacional** (el investigador se limita a observar lo que sucede en un grupo de individuos, sin realizar ninguna manipulación en el estudio). Un estudio puramente experimental implica la asignación aleatoria de los sujetos. En caso de no existir esta asignación aleatoria se trataría de un estudio **cuasiexperimental**.

Como se ha explicado anteriormente, los **estudios descriptivos** describen una situación determinada y entre ellos se distinguen:

INTRODUCCIÓN

- Series de casos clínicos.
- Estudios ecológicos.
- Estudios descriptivos de mortalidad.
- Estudios descriptivos de morbilidad.
- Estudios de prevalencia.

Se desarrollan a continuación los más destacados: series de casos clínicos, estudios ecológicos y estudios de prevalencia.

Las *series de casos clínicos* describen las características de un grupo de enfermos, tratándose de estudios longitudinales (contienen información adquirida a lo largo del tiempo). Permiten generar nuevas hipótesis pero su principal inconveniente es que, al no presentar grupo control, cualquier factor de riesgo puede ser un hallazgo casual.

Los *estudios ecológicos* tienen como unidad de análisis a grupos de individuos y pueden ser transversales (en un momento determinado del tiempo) o longitudinales. Este tipo de estudios permiten describir diferencias en poblaciones que podrán ser estudiados en detalle con posterioridad. El valor de los hallazgos en los estudios ecológicos se halla limitado al presentarse los datos como promedio de la población y porque las medidas de exposición y de enfermedad son aproximadas.

Los *estudios transversales o de prevalencia* buscan la relación entre una enfermedad y un determinado número de variables en un momento concreto. Pretenden hallar una posible asociación entre un factor de riesgo y una enfermedad que habrá que verificar en estudios analíticos posteriores. Son útiles en el estudio de enfermedades crónicas y entre sus ventajas destacan: carencia de problemas éticos, coste y duración relativamente bajos, fácil reproductibilidad. Entre sus inconvenientes destacan que no son útiles para el estudio de enfermedades raras ni para demostrar una hipótesis previa de causalidad (al no poder hallarse una secuencia temporal: los datos sobre el FR y la enfermedad se recogen al mismo tiempo).

Los **estudios analíticos** tienen como fin revisar una hipótesis concreta, con fin de poder demostrarla y En función de la asignación controlada del factor de estudio, los estudios analíticos pueden ser:

INTRODUCCIÓN

-Experimentales.

-Cuasiexperimentales.

En caso de que no exista asignación controlada al factor de estudio, el tipo de estudio es observacional.

Los *estudios experimentales* cuentan con dos características que los define: asignación del factor de estudio por parte del investigador y aleatorización de la muestra. Son los estudios que aportan mayor evidencia causal y los que mejor valoran la utilidad de una intervención. Por otra parte, permiten un gran control sobre cualquier efecto que no sea el estudiado y el uso de técnicas de enmascaramiento. Sin embargo, el mayor problema de este tipo de estudios es el derivado de la exposición al factor de riesgo de un grupo concreto que presumiblemente causa la enfermedad, es decir: problemas éticos.

Destacan dos tipos de estudios experimentales: el ensayo clínico y el ensayo de campo. El *ensayo clínico* es el tipo de estudio experimental más frecuente, así como el que ofrece con mayor evidencia la posible relación causal y la eficacia de una actuación. El *ensayo de campo*, por otra parte, valora la eficacia de una medida preventiva (se realizan por tanto sobre individuos sanos) y requiere, por lo general, un mayor número de participantes.

En los *estudios cuasiexperimentales* existe asignación del factor de estudio por parte del investigador pero, a diferencia de de los experimentales, no existe aleatorización de la muestra.

Cabe destacar tres tipos de estudios cuasiexperimentales: ensayo comunitario de intervención, ensayos antes-después y estudios controlados no aleatorizados. El *ensayo comunitario de intervención* es una variedad de los ensayos de campo en el que no se aplica aleatorización de la muestra. En los *ensayos antes-después* se aplica una medida concreta sobre la muestra y se compara el resultado con la situación basal en el transcurso del tiempo. Por último, los *estudios controlados no aleatorizados* se realizan cuando la asignación aleatoria no puede realizarse o bien no ofrece ventajas.

En los **estudios observacionales** no se realiza una asignación controlada del factor de estudio y los sujetos pueden elegirse en función de la enfermedad (estudios de casos-contróles y de prevalencia) o de la exposición al factor de riesgo (estudio de cohortes).

INTRODUCCIÓN

En los *estudios de casos-contróles* se parte de un grupo de individuos enfermos (casos) y de otro grupo comparable en todo al anterior salvo en que carecen de la enfermedad (contróles) con el fin de estudiar una determinada exposición en ambos grupos que se sospecha que está relacionada con la enfermedad. Se trata de estudios longitudinales y retrospectivos (van del efecto: la enfermedad, a la causa). Son útiles para estudiar la multicausalidad de la enfermedad y son los mejores estudios para comprobar hipótesis previas de causalidad, cuando no es posible realizar un estudio experimental por motivos éticos. La medida de asociación que se obtiene en los estudios de casos-contróles es el Riesgo Relativo (RR)²⁷³.

En los *estudios de cohortes*, se parte de un grupo de individuos expuestos al factor de riesgo (cohorte expuesta) y de otro comparable en todo al anterior salvo en la exposición al factor de riesgo (cohorte no expuesta), estudiándose la incidencia de la enfermedad en ambas cohortes. Son estudios longitudinales y prospectivos (van de la causa: factor de riesgo, al efecto: la enfermedad). Se trata de estudios útiles para el estudio de la multiefectividad del factor de riesgo y los mejores para formular nuevas hipótesis etiológicas. La medida de asociación usada en este tipo de estudios es la *Odds Ratio*²⁷⁴.

La siguiente tabla muestra la comparación de características más importantes de los estudios de casos-contróles y cohortes.

CARACTERÍSTICAS	CASOS-CONTRÓLES	COHORTES
Población de riesgo	Indefinida	Definida
Cálculo de la incidencia	No	Si
Nº de efectos medibles	Uno	Varios
Nº de exposiciones posibles a estudiar	Varias	Una
Utilidad estudio de Enfermedades raras	Muy útil	Poco útil
Utilidad estudio de exposiciones raras	Poco útil	Muy útil
Sesgos posibles	Muchos	Pocos
Nº sujetos en estudio	Pocos	Muchos
Coste	Bajo	Elevado
Duración	Corta	Larga
Evidencia causal	Mala	Regular

Tabla 1.15: Características diferenciales de los principales estudios observacionales

INTRODUCCIÓN

Los **estudios transversales o de prevalencia** también pueden ser analíticos. Como no existe asignación controlada del factor de estudio, se incluyen en la categoría de observacionales. Por otra parte, los sujetos son seleccionados en función de una determinada enfermedad pero, a diferencia de los estudios de casos-controles, no se estudia la historia previa de exposición a los factores de riesgo. Buscan la asociación entre una enfermedad y un determinado número de factores de riesgo en un momento concreto. La medida de asociación en este tipo de estudios es la *Odds Ratio*.

1.5.1.2 La precisión y validez de un estudio epidemiológico. Tipos de sesgos

En todo estudio epidemiológico, independientemente de sus objetivos, ha de buscarse la mayor precisión y validez posibles. Se debe definir, por tanto, qué es lo que se quiere medir y deber perseguirse la mayor agudeza en esa medición. Todo lo que amenace la correcta medición debe ser identificado y corregido y esos elementos son conocidos como Error Aleatorio y Error Sistemático²⁷⁵.

El Error Aleatorio puede atribuirse a la variabilidad aleatoria que conlleva siempre un proceso de muestreo. La ***precisión*** se define como la carencia de error aleatorio o debido al azar. Existen dos formas de corregir el Error Aleatorio: aumentar el tamaño muestral y mejorando el diseño de la muestra. Al aumentar el tamaño de la muestra disminuyen también los intervalos de confianza y el error estándar.

El Error Sistemático aparece cuando existe un fallo en el diseño o la ejecución del estudio, haciendo que los resultados de la muestra sean diferentes a los de la población de la que proceden. La ***validez*** se define como la carencia de Error Sistemático. La validez tiene dos componentes: la validez interna y la validez externa. La primera hace alusión a las inferencias sobre los sujetos incluidos en el estudio en tanto que la segunda se refiere a la generalización de los resultados en la población general (la validez interna es un prerrequisito para que pueda darse la externa).

La validez interna puede verse comprometida por varios tipos de ***sesgos***, que se definen como aquellos errores sistemáticos existentes en un estudio epidemiológico que producen una estimación incorrecta entre la exposición y la enfermedad. Se distinguen, fundamentalmente

INTRODUCCIÓN

dos grandes tipos de sesgo: de selección y de información. Conviene considerar y definir asimismo, los denominados factores de confusión (“*confounding*”).

El *sesgo de selección* hace referencia a cualquier error derivado del proceso de identificación de la población a estudiar. Estos sesgos pueden producirse:

- Al seleccionar el grupo control.
- Al seleccionar el espacio de donde se extrae la muestra.
- Por pérdidas en el seguimiento (sesgo de participación).
- Por la presencia de supervivencia selectiva.

Los sesgos de selección son un problema fundamental en los estudios de prevalencia, de casos-contróles y en los de cohortes retrospectivos; donde la exposición y el resultado final ya han ocurrido en el momento en que los individuos son seleccionados para el estudio. Además, en los estudios de casos-contróles existe un tipo especial de sesgo de selección denominado “sesgo de detección” que aparece cuando el procedimiento utilizado para identificar el estatus de enfermedad varía o se modifica con el estatus exposición. Las pérdidas acontecidas en el seguimiento de los sujetos en determinados estudios implican también un sesgo “de participación” que puede ser especialmente pernicioso en los estudios de prevalencia o de casos-contróles. Si existe un número elevado de pérdidas hasta el punto de que las características objeto de estudio sean similares en ambos grupos (participantes y pérdidas), puede producirse un sesgo en la estimación del resultado.

Es de especial interés evitar los sesgos de selección en la medida en que el resultado produce una relación entre exposición y enfermedad que es diferente entre los individuos que entraron en el estudio y los que potencialmente podían haber sido incluidos. El sesgo de selección puede ser controlado mediante técnicas de aleatorización.

El *sesgo de información* (o de observación) incluye cualquier error sistemático en la medida de alguna variable clave de estudio y se deriva de las diferentes sistemáticas en las que los datos se obtienen de los diferentes grupos. Este tipo de sesgo, por tanto, implica una distorsión en la estimación del efecto por errores de medición en la exposición o en la enfermedad, o bien por la clasificación errónea de los sujetos. A continuación se enumeran las fuentes de sesgo de información más frecuentes:

INTRODUCCIÓN

- Instrumento de medida inadecuado.
- Criterios diagnósticos incorrectos.
- Omisiones.
- Imprecisiones en la información.
- Errores en la clasificación.
- Errores introducidos por los encuestadores o en los cuestionarios.

Los errores de clasificación son consecuencia directa del sesgo de información, existiendo dos tipos: “clasificación incorrecta diferencial” y “clasificación incorrecta no diferencial”. En la primera de ellas, la probabilidad de clasificación errónea de la exposición afecta de manera desigual a sanos y enfermos (estudios de casos-controles) o la clasificación de enfermo o no enfermo se hace de manera distinta según se esté o no expuesto al factor de estudio (cohortes). Este tipo de sesgo produce una sub o sobreestimación del efecto del factor de exposición en la enfermedad. En la “clasificación incorrecta no diferencial”, la probabilidad de clasificación errónea ocurre en todos los grupos de estudio de manera similar y se produce una infraestimación del efecto del factor de exposición estudiado en la enfermedad. Los sesgos de información debidos al error de clasificación se controlan mediante técnicas de enmascaramiento.

El *factor de confusión* (“*confounding*”) es toda aquella variable extraña al estudio que modifica los resultados que se obtienen, debiendo cumplir tres condiciones:

- Ser un factor de riesgo para la enfermedad.
- Estar asociado a la exposición.
- No ser un factor intermedio entre la exposición y la enfermedad.

Para prevención de los sesgos de confusión, puede recurrirse a varias técnicas. En la fase de diseño, los factores de confusión pueden evitarse mediante aleatorización, apareamiento y restricción. En la fase de análisis estadístico, puede recurrirse a análisis estratificado (según la presencia o ausencia del factor de confusión) y multivariante.

INTRODUCCIÓN

1.5.1.3. Métodos de ajuste de tasas

En epidemiología, una de las actividades más frecuentemente realizadas es la comparación de los resultados obtenidos entre distintas muestras, o bien entre los datos de la misma muestra pero en periodos de tiempo diferentes. Dado que lo habitual es que las poblaciones comparadas tengan una distribución diferente en relación a los factores relacionados con el evento estudiado (edad, sexo, raza, etc...), hay que recurrir a los denominados “ajustes de tasas” dado que la comparación de las tasas crudas podría llevar a conclusiones erróneas. La tasa ajustada es una medida de resumen de las tasas específicas en los diferentes estratos de la variable considerada “de confusión” (por ejemplo: edad, sexo, etc...). Dicha tasa se obtiene como una media ponderada de esas tasas específicas, obteniéndose las diferentes ponderaciones de una serie de referencia llamada “estándar”, con el fin de homogeneizar los distintos grupos que se comparan²⁷⁶. Existen dos métodos básicos de ajuste: el método directo y el indirecto, detallándose sus características a continuación.

El ajuste de tasas por el **método directo** consiste en aplicar las tasas específicas por cada estrato de la variable de confusión de las poblaciones cuyas tasas se quieren comparar a una población estándar dividida en los mismos estratos que las anteriores. Son por tanto necesarios dos elementos:

- La relación de tasas específicas de las poblaciones de estudio (las que van a ser comparadas).
- La distribución a través de los mismos estratos de la población seleccionada como estándar.

Es de gran importancia la selección adecuada de la población estándar, que puede clasificarse en dos tipos: internas y externas²⁷⁷. Las internas se obtienen de las propias poblaciones que se van a comparar, por ejemplo, la media de los datos de la propia variable de confusión. El gran inconveniente de obtener una población estándar interna es la imposibilidad de comparar estas tasas ajustadas con otras poblaciones estándar. Las poblaciones estándar externas son aquellas obtenidas de fuentes ajenas a los datos del análisis, por ejemplo: la *European Standard Population* (ESP) o de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Para seleccionar una población estándar, deben considerarse una serie de factores como que la población debe tener preferentemente una relación con los datos (por ejemplo, si se quieren comparar tasas

INTRODUCCIÓN

entre dos países como España e Irlanda, recurrir a la población estándar europea) y que no presente grandes diferencias entre sus estratos²⁷⁸.

El ajuste de tasas por **método indirecto** es un recurso que puede emplearse cuando no se dispone de las tasas específicas por grupos de la variable a comparar, o bien, cuando en algunos grupos el número de casos es muy pequeño. El método indirecto utiliza los tamaños de la variable por la que se quiere ajustar y las tasas específicas de la población estándar con el fin de calcular cuántos eventos serían esperables en las poblaciones respectivas si coincidiesen sus tasas específicas con las de la población estándar. Por tanto, en este método de ajuste, será necesario:

- Disponer de la distribución de los sujetos en al menos uno de los grupos a comparar.
- Disponer de los eventos totales de la población a comparar.
- Conocer las tasas específicas de una población estándar para cada uno de los grupos de la variable por la que se quiere ajustar.

Es de gran importancia destacar, a modo de resumen en relación al ajuste de tasas, que se trata de una herramienta comparativa de variables, y que los resultados obtenidos no tienen valor intrínseco más allá de este objetivo. Puede afirmarse, asimismo, que la magnitud de las tasas ajustadas varía en función de la población estándar empleada y que, si bien la tasa ajustada es una medida resumen que facilita su manejo, también puede enmascarar la información aportada por las tasas específicas.

1.5.2. Metodología de los estudios epidemiológicos de la demencia

En la investigación biomédica, concretamente en el estudio de la demencia y sus subtipos, la epidemiología cobra una especial relevancia.

Desde que la prevalencia de la demencia comenzó a ser estudiada, se han observado grandes diferencias en esta variable, atribuidas a las grandes diferencias metodológicas entre los diversos estudios publicados.

La disparidad metodológica radicaba, fundamentalmente, en la definición de demencia, el diseño de los estudios (incluyendo las características de la muestra), y los diferentes métodos

INTRODUCCIÓN

de *screening* y los criterios diagnósticos empleados. En relación al diseño de los estudios, entre las variables que pueden modificar el resultado final destacan: el rango de edad estudiado, el país, el tipo de comunidad estudiada (rural o urbana), el tipo de población (grupo étnico o cultural), así como el nivel económico de la muestra, entre otros.

Por otra parte, las características profesionales de los encuestadores (enfermeros, psicólogos o médicos de diferentes especialidades), también se considera un factor influyente en el resultado final de los estudios de prevalencia²⁷⁹.

En relación a la metodología para el estudio de la demencia, el proyecto EURODEM (Eurodemencia) propone una serie de recomendaciones, que se aplicaron en uno de los primeros estudios publicados por este grupo, coordinado por MM Breteler desde el Departamento de Epidemiología y Estadística de la Facultad de Medicina de Rotterdam (Holanda): “*A Community-Based Study of Dementia: The Rotterdam Elderly Study*”^{280,281}.

Dentro de las recomendaciones de EURODEM se hace especial énfasis en la realización de estudios poblacionales transversales de dos fases.

Por otra parte, el problema de la disparidad en la metodología de los estudios no sólo afecta a la investigación neuroepidemiológica, sino que se venía observando en multitud de estudios observacionales.

Por este motivo, surgió en el año 2004 la iniciativa STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*)²⁸², unas recomendaciones para la publicación de estudios observacionales.

La iniciativa STROBE tiene como objetivo proporcionar a los autores una herramienta que facilite la redacción y publicación de estudios observacionales, a la vez que se facilita la revisión y evaluación de los mismos tanto a los editores como a los lectores.

La declaración STROBE consta una lista compuesta por 22 puntos, cuyos autores consideran esenciales para la correcta comunicación los estudios.

Los puntos a los que hace referencia la iniciativa incluyen diversos aspectos de los artículos como el título y el resumen, la introducción, la metodología, los resultados y la discusión (*véase Anexo 2*).

1.5.2.1. Estudios poblacionales sobre la prevalencia de la demencia. Estudios de dos fases

Los estudios poblacionales se desarrollan en un área geográfica específica y su utilidad radica en que pueden aportar información sobre prevalencia, incidencia, mortalidad y factores de riesgo^{283,284}.

La prevalencia de la demencia ha sido la variable más estudiada en neuroepidemiología y lo expuesto a continuación hace referencia a los estudios poblacionales relativos a la misma.

Debido a la imposibilidad o al alto coste de analizar la prevalencia en la población total, en los estudios poblacionales se selecciona una muestra representativa de la misma. La muestra seleccionada será posteriormente sometida a diversas pruebas con el fin de confirmar o descartar la demencia, obteniéndose así un grupo de enfermos y una cohorte libre de enfermedad. Este proceso, en la mayoría los estudios de prevalencia realizados se realiza normalmente en dos fases: cribado y confirmación²⁸⁵. El **Diagrama 1.2** representa el esquema general de los estudios poblacionales de dos fases.

Durante la fase de cribado, se aplica sobre la muestra un test que debe ser muy sensible y lo más específico posible, de tal modo que se detecten los casos con gran precisión.

Los motivos de exclusión de la muestra son variados, y en cualquier caso dependientes del diseño del estudio, bien porque no se cumplan los criterios de inclusión exigidos (residencia mínima en un área, rechazos o imposibilidad de contactar con el individuo...), bien porque existan pérdidas en el transcurso del estudio (fallecimientos, cambios de domicilio, etc...).

Posteriormente, la población resultante de un cribado positivo se valorará en una segunda fase (confirmación), mediante una consulta en la que se apliquen baterías de test neuropsicológicos más específicos (CAMDEX/CAMCOG, por citar algún ejemplo).

Como resultado de la segunda fase, en el caso de las demencias conviene recurrir a criterios diagnósticos estandarizados como los DSM-IV o CIE-10 en el caso del síndrome demencial o aquéllos que correspondan a cada subtipo de demencia con el fin de unificar el lenguaje entre los investigadores y facilitar metaanálisis posteriores.

INTRODUCCIÓN

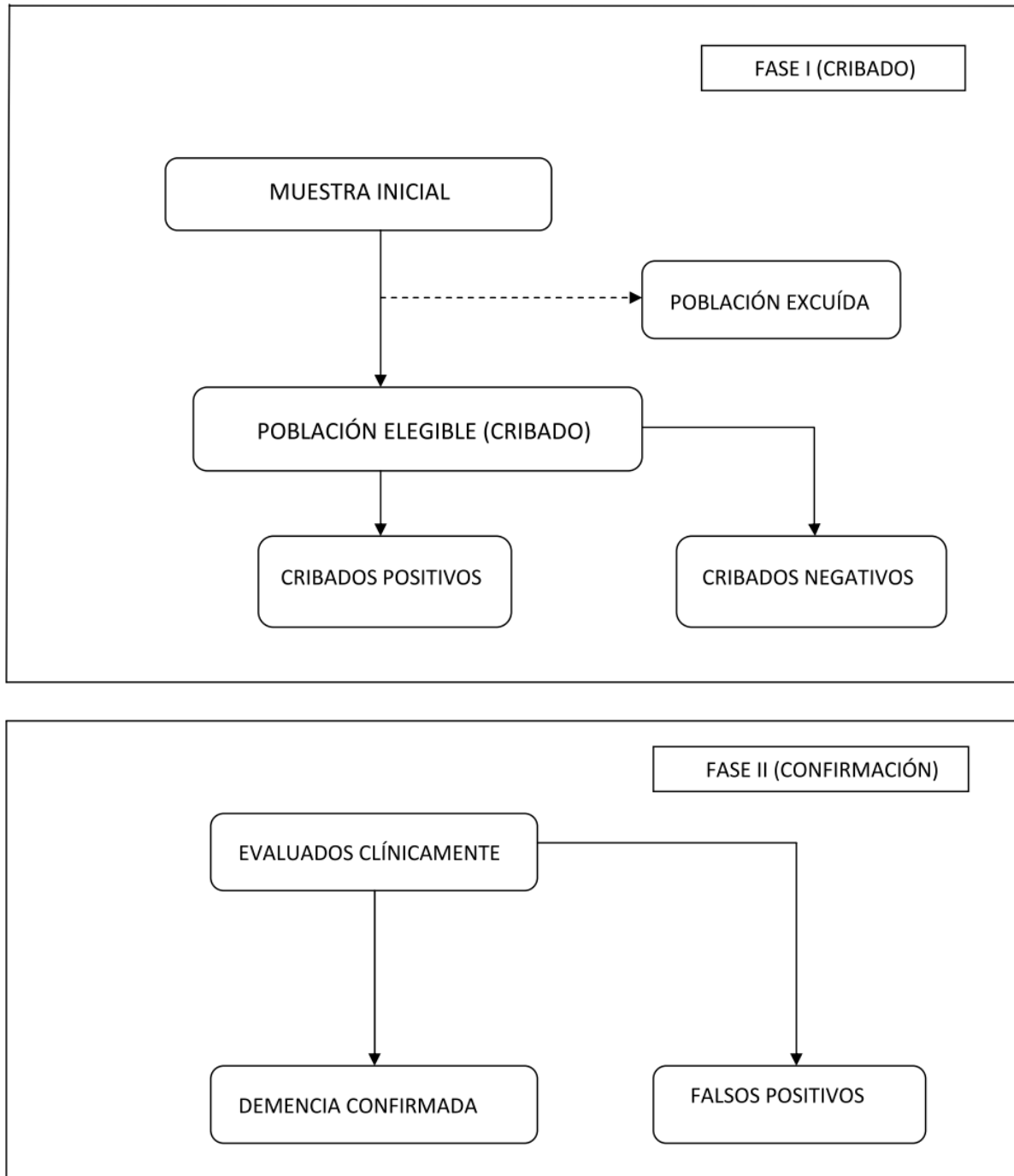


Diagrama 1.2: Esquema de los estudios poblacionales de dos fases

INTRODUCCIÓN

En los estudios de prevalencia, los denominados estudios “puerta a puerta” son los más recomendables. Consiste en aplicar los métodos de cribado pertinentes a todos los sujetos de la cohorte seleccionada en sus propios domicilios o en el centro médico más accesible por parte de los sujetos que compongan la muestra. Sin embargo, cuenta con algunas desventajas como el excesivo coste económico o el posible sesgo de información familiar secundario a la sobrevaloración de la sintomatología²⁸⁶.

Para realizar estudios poblacionales, es necesario seleccionar adecuadamente una muestra, y cualquier parte de la población no es una muestra. La muestra debe ser representativa de la población de manera que se puedan inferir los resultados a esta última²⁸⁷. Para lograr este fin se recurre al muestreo aleatorizado, en el que cualquier individuo de la población debe tener la oportunidad de ser incluido en la muestra, es decir, con las mismas posibilidades. En la mayoría de estudios de prevalencia se realiza un muestreo estratificado (aunque también puede realizarse una selección aleatoria simple, siendo infrecuente en los estudios mencionados). Este tipo de muestreo consiste en dividir la población total en clases homogéneas (estratos) que funcionan de manera independiente, pudiendo aplicarse sobre cada una de ellas un muestreo aleatorio simple en función de los objetivos de la muestra que se desea obtener. Lo habitual en los estudios de prevalencia de la demencia es una doble estratificación: por sexo y edad (normalmente, grupos quinquenales o decenales en población anciana).

Para establecer un tamaño muestral apropiado en cada estrato, es necesario recurrir a métodos estadísticos. Esto es esencial a fin de poder compensar las pérdidas en los estudios poblacionales, en los que es previsible este evento. Conociendo la prevalencia por estrato, también se puede obtener un tamaño muestral óptimo por los métodos descritos a continuación²⁸⁸.

Partiendo de que se conoce la prevalencia por estrato de edad (p_h) en base a estudios previos, se asume que H es el número de estratos definidos sobre el total de individuos de la población (N) sobre la que se realiza el estudio, el objetivo es hallar el número de individuos por estrato (n_h) necesarios para que el estudio tenga mayor poder estadístico.

Para hallar n_h , hay que recurrir a la siguiente fórmula, donde n es el número total de individuos de la muestra:

INTRODUCCIÓN

$$n_h = n \times \frac{[p_h(1-p_h)]^{1/2} N_h}{\sum_{h=1}^H [p_h(1-p_h)]^{1/2} N_h}$$

Entre los errores metodológicos más frecuentes se cuentan los siguientes²⁸⁶:

-Realizar la evaluación en la fase de confirmación con la misma herramienta empleada que en la de cribado. No existe ningún test de cribado con una Sensibilidad del 100%, por lo que se deben asumir falsos negativos.

-Ausencia de grupo control, es decir, no aplicar las mismas pruebas a un número estadísticamente representativo del grupo libre de demencia. Con este error se están excluyendo falsos negativos, perdiendo el estudio valor global.

-Calcular los casos sin tener en cuenta el porcentaje de falsos negativos hallados en el grupo control. Estos falsos negativos pueden permitir realizar una reponderación (“*weight back*”) de los casos de la enfermedad²⁸⁹.

-Rechazo o imposibilidad de localizar a los sujetos seleccionados (sesgo de participación). En un estudio poblacional, las pérdidas respecto a la muestra inicial no deberían ser superiores al 20%²⁹⁰.

-Exclusión de los fallecidos en la planificación de la muestra. Al tratarse de una población envejecida, es previsible un número de pérdidas debido al fallecimiento de algunos sujetos. Por otra parte, hay que considerar esta circunstancia en el intervalo de tiempo planeado para realizar ambas fases del estudio. Este error puede soslayarse mediante la aplicación de un diagnóstico retrospectivo a través de un informador.

-Exclusión de los casos leves y/o excesiva inclusión de los casos moderados-graves. Este error conlleva una subestimación o sobrestimación de la prevalencia y se puede subsanar con la selección de un test apropiado.

-Selección de la muestra exclusivamente entre pacientes institucionalizados o ingresados en hospitales, considerando tanto la propia muestra como los factores de riesgo como representativos de la población (sesgo de selección). La forma de evitar

INTRODUCCIÓN

este error es a través de técnicas eficaces de muestreo que incluyan sujetos tanto institucionalizados como extraídos de la población general.

1.5.2.2. El método de cribado y los criterios diagnósticos. Influencia en los estudios poblacionales

En el diseño de estudios epidemiológicos de demencia es importante considerar dos factores: el método de cribado y los criterios diagnósticos empleados, ya que ambos tienen una capacidad relevante para influir en los resultados.

En cuanto a la elección del método de cribado, se recomienda aquél que tenga una elevada Sensibilidad y Especificidad. Es importante que en una primera fase, se seleccione el mayor número de sujetos, a la vez que se configure una cohorte libre de enfermedad lo más fidedigna posible, lo cual puede lograrse mediante una alta Sensibilidad en el test.

Para la selección del test de cribado óptimo en un estudio epidemiológico hay que tener en cuenta, además de Sensibilidad y Especificidad, otros factores como el tiempo de aplicación, complejidad del test, ventajas e inconvenientes.

En un estudio que detalla la evaluación inicial del Eurotest⁴⁸, se comparan cuatro TNps descritos (MMSE, SPMQS, T7M y Eurotest) y la conclusión es que no existe una diferencia significativa entre los valores de utilidad diagnóstica, si bien, tanto el T7M como el Eurotest muestran una tendencia a que los errores diagnósticos sean menores (aunque la amplitud de los intervalos de confianza impiden alcanzar la significación). Tampoco se han encontrado diferencias relevantes en el área bajo la curva de los test comparados, y los cuatro se han mostrado útiles individualmente.

	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
MMSE	≤24	0,67 (0,47-0,82)	0,90 (0,72-0,97)
SPQM	≤7	0,83 (0,64-0,94)	0,90 (0,72-0,97)
T7M	≤20	0,87 (0,68-0,96)	1 (0,86-1)
Eurotest	≤23	0,93 (0,76-0,99)	0,87 (0,68-0,96)

Tabla 1.16: Utilidad diagnóstica de diferentes TNps

INTRODUCCIÓN

	ABC	EE	IC	
MMSE	0,89	0,04	0,81-0,97	$p=0,0001$
SPQM	0,91	0,04	0,83-0,99	$p=0,0001$
T7M	0,98	0,01	0,96-1	$p=0,0001$
Eurotest	0,96	0,02	0,91-1	$p=0,0001$

ABC: Área bajo la curva ROC; EE: Error estándar; IC: Intervalo de confianza.

Tabla 1.17: Área bajo la curva ROC de los TNps

El estudio concluye, además, que los resultados del Eurotest se ven influenciados por el uso y conocimiento de las monedas, pero no por el nivel educativo o grado de alfabetización como sucede en el caso del MMSE, SPMQS o T7M.

Así pues, en el diseño de un estudio de prevalencia, puede ser útil cualquier test de cribado de los expuestos, siempre que se adapten a los objetivos del estudio y cuenten con valores adecuados de Sensibilidad y Especificidad para que la fase de cribado sea lo más rigurosa posible.

En la fase de confirmación, el diagnóstico de la demencia debe realizarse en base a criterios diagnósticos estandarizados. De este modo, llama la atención la enorme disparidad en cuanto a las cifras de prevalencia puestas de manifiesto por T Erkinjuntti *et al*²⁹¹ según los criterios diagnósticos empleados.

De este modo, según se apliquen unos u otros criterios diagnósticos, los resultados de prevalencia pueden llegar a variar en un rango de entre el 3,1% (CIE-10) hasta el 29,1% (DSM-III). En el estudio realizado, se compararon tres sistemas diagnósticos empleados para el diagnóstico de la demencia: el *Diagnostic and Statistical for Mental Disorders* (DSM), cuyo uso está muy extendido en Estados Unidos y Canadá; la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), de uso frecuente en Europa y el *Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly* (CAMDEX), más empleado en el Reino Unido. De este modo, se compararon los criterios existentes en diferentes ediciones de los sistemas antes mencionados: DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, CIE-9, CIE-10 y CAMDEX, a través de la revisión de 1879 pacientes de edad igual o superior a los 65 años, muestra extraída de un estudio epidemiológico multicéntrico canadiense denominado CSHA (*“The Canadian Study of Health and Aging”*). El grupo de estudio, por su parte, aportó la cifra del 20,9% de prevalencia como consenso clínico.

INTRODUCCIÓN

Los criterios que más influyeron en las diferencias de prevalencia entre los sistemas DSM y CIE fueron la consideración de memoria a largo plazo, funciones ejecutivas, habilidades sociales y la duración de los síntomas.

Cuando se usaron criterios DSM, las diferencias observadas en la prevalencia variaban desde el 13,7% (DSM-IV), hasta el 29,1% cuando se usaba como referencia al DSM-III. Estas diferencias se debían, fundamentalmente a la mayor restricción en la aplicación de criterios en versiones posteriores de DSM. Por ejemplo, mientras que inicialmente el DSM-III consideraba necesaria para el diagnóstico la alteración de la memoria a corto o largo plazo, en versiones posteriores (DSM-III-R y DSM-IV) se consideraba necesaria la alteración de ambas para poder realizar el diagnóstico de demencia.

En el sistema CIE, las cifras de prevalencia descritas en los estudios en los que se aplica son mucho menores, variando entre un 3,1% y un 4,9%. La explicación de esa gran diferencia se encuentra en que los criterios CIE son más restrictivos, de tal manera que para alcanzarse el diagnóstico de demencia es necesario el deterioro de diversas esferas cognitivas de manera simultánea. De este modo, aplicando los criterios CIE, un reducido número de pacientes (5,4%) tenía afectada la función ejecutiva (pensamiento abstracto, capacidad de juicio y resolución de problemas), frente al mayor número de pacientes (52,3%) que cumplía los criterios menos restrictivos de “alteración en una o varias funciones corticales superiores”.

La inclusión de alteraciones en las actividades básicas de la vida diaria en el sistema CIE y la necesidad de que el deterioro fuese progresivo en el CAMDEX también influyó en las diferencias de las cifras de prevalencia.

Las conclusiones aportadas por el estudio fueron las siguientes:

- Ante la aplicación de sistemas con criterios más restrictivos para el diagnóstico de demencia, las cifras de prevalencia observadas fueron menores.
- Existe la necesidad de encontrar criterios estandarizados internacionalmente, de forma que se unifique el diagnóstico y se facilite la comparación de las cifras de prevalencia.
- El uso de esos criterios estandarizados es de especial utilidad en las primeras fases de la enfermedad, donde la detección precoz es importante.

INTRODUCCIÓN

-Se propone desde el grupo de estudio, la sustitución del término “demencia” por “deterioro cognitivo”.

La **Tabla 1.18** muestra los diferentes criterios diagnósticos para demencia según los diferentes sistemas (CIE, DSM, CAMDEX y consenso clínico), y su influencia a la hora de detectar la prevalencia de la demencia según las distintas áreas evaluadas en los pacientes²⁹¹.

FUNCIÓN COGNITIVA ALTERADA	DSM-III	DSM-III-R	DSM-IV	CIE-9	CIE-10	CAMDEX	Consenso clínico
MEMORIA							
M. Corto plazo	•	*	*	*			
M. Largo plazo	•	*	*	(•)	(•)		
FUNCIÓN EJECUTIVA							
Pensamiento abstracto	•	•		*	*	•	
Capacidad de juicio	•	•		*	*	•	
Solución de problemas				*	*		
OTRAS FUNCIONES CORTICALES SUPERIORES							
Afasia			•		(•)		
Apraxia			•				
Agnosia			•				
Habilidades visuoespaciales							
Cálculo					(•)		
COMPORTAMIENTO Y EMOCIONES							
Personalidad	•	•		(•)		•	
Control de las emociones					(•)	•	
Motivación					(•)		
Comportamiento social					(•)		
FUNCIONES SOCIALES							
Trabajo	•	•	•				
Habilidades sociales	•	•	•				
Actividades de la vida diaria							
Relaciones personales		•					
OTROS CRITERIOS							
Deterioro		*					
Deterioro progresivo					(•)	*	
Empeoramiento de la función previa	*	*		*	*	*	
Duración mayor de 6 meses					*	*	
Nivel de conciencia normal	*	*			*	*	
Causa orgánica	*	*			*		
Retraso mental como causa.					(•)		
PREVALENCIA DE LA DEMENCIA (%)	29,1	17,3	13,7	5	3,1	4,9	20,9
Simbolos:	*	El deterioro en el dominio marcado es necesario para el diagnóstico					
	•	Uno o más de los marcados en el mismo grupo es necesario para el diagnóstico					
	(•)	Criterio opcional, refuerza el diagnóstico.					

Tabla 1.18: Criterios diagnósticos para demencia según los diferentes sistemas

1.5.3. Prevalencia de la demencia en el Mundo

Los primeros datos de prevalencia a nivel mundial sobre la demencia, aparte de los publicados por MJ Prince²⁹² y A Wimo²⁹³, surgen a través de un estudio encargado por la *Alzheimer's Disease International* (ADI) en 2004, convocando un grupo de expertos que reexaminaran los datos existentes hasta ese momento. El objetivo también era calcular una estimación de la prevalencia de demencia en cada región del mundo.

1.5.3.1. Resultados del estudio de consenso Delphi sobre la Prevalencia de la demencia en el mundo

Los resultados del estudio de prevalencia mencionado se publicaron en *The Lancet* en 2005 bajo el título “*Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study*”²⁹⁴. La metodología del estudio partía del método de consenso *Delphi*. Una *Delphi* consiste en la selección de un grupo de expertos con el fin de realizar estimaciones sobre un acontecimiento futuro^{295,296}. De este modo, la capacidad de predicción de la *Delphi* se basa en la utilización sistemática de un juicio intuitivo aplicada por el consenso adoptado por grupo de expertos acerca de un tema concreto.

En la revisión sobre la prevalencia global de demencia, los datos fueron estratificados por edad y sexo en franjas de edad de 5 años comenzando en 60 años, hasta el estrato “mayores de 85 años”. Las regiones consideradas para la prevalencia global de la demencia fueron las 14 establecidas geográficamente por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Las regiones de la OMS correspondientes a Europa y Las Américas están divididas en 3 zonas (A-C), mientras que el resto se dividen en 2 (A-B). Las regiones de la OMS son las siguientes: AMRO (Las Américas), EURO (Europa), EMRO (Norte de África y Oriente Medio), AFRO (África), SEARO (Sur de Asia), WPRO (Pacífico Occidental).

La revisión fue realizada por consenso de 12 expertos, a través de estimaciones regionales de la prevalencia, mediante búsqueda bibliográfica en MEDLINE, cubriendo el periodo comprendido entre 1980 y 2004.

INTRODUCCIÓN

Los datos de prevalencia de la demencia en mayores de 60 años a nivel mundial, consensuados para cada región de la OMS, se reflejan en la figura que se muestra a continuación.

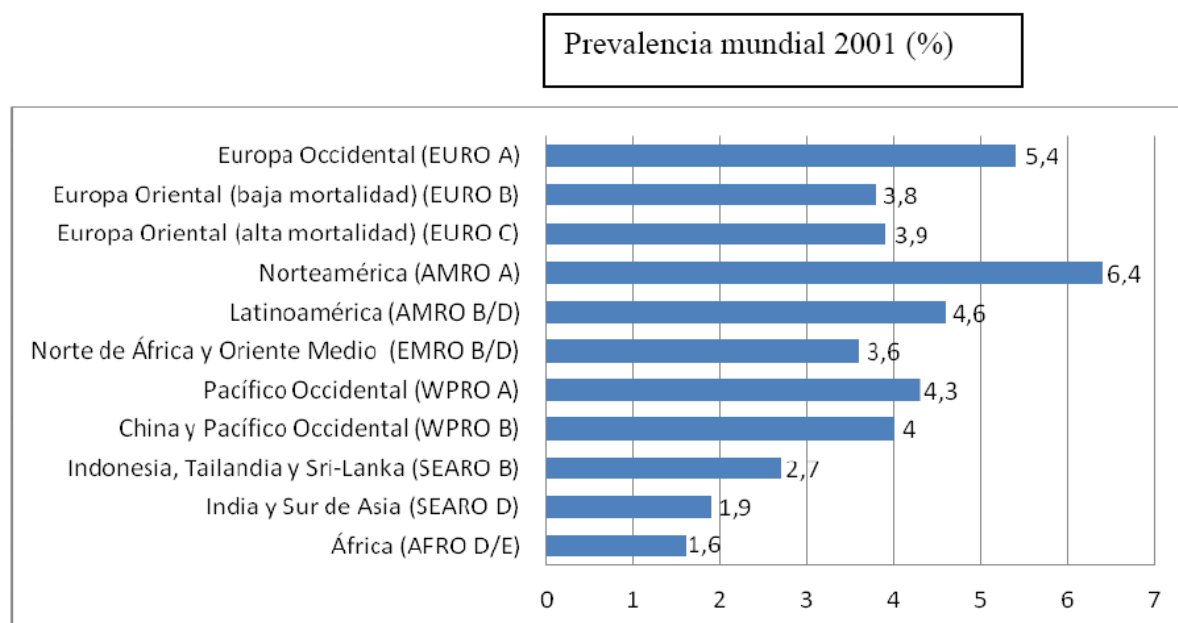


Figura 1.1: Prevalencia mundial de demencia por región OMS

Los resultados reflejaban que las cifras de prevalencia más bajas se observaban en AFRO D, seguidas por SEARO D, SEARO B Y AFRO E. Por el contrario, las cifras más altas en cuanto a la prevalencia mundial correspondían a Norteamérica y a Europa (La región EURO está dividida en Europa Occidental y Europa Oriental con alta y baja mortalidad en adultos).

Aplicando las estimaciones de demencia a la población mundial para el año 2001, el número total de pacientes con demencia quedaba situado en 24,3 millones de personas (3,9%), con una incidencia anual de 4,6 millones. El estudio, además de incluir una estimación de la prevalencia de la demencia para los años 2020 y 2040, aportaba datos sobre la incidencia, y mortalidad de la misma. Las previsiones para el año 2040 situaban los datos de prevalencia en 80 millones de personas, estimando que las cifras se duplicaran cada 20 años alcanzando este valor final.

En relación al número total de pacientes con demencia por regiones, las cifras más elevadas se observaron en China y los países del Pacífico Occidental (6 millones de personas), seguidos de Europa Occidental y Norteamérica (4,9 y 3,4 millones de personas, respectivamente).

INTRODUCCIÓN

Los resultados derivados de las estimaciones publicadas por el estudio Delphi, se consideraron datos provisionales, puesto que faltaban datos de prevalencia de muchas regiones del mundo. Por otra parte, en algunas regiones, los datos de los que se disponía eran inconsistentes dada la escasez de estudios y la variabilidad de sus estimaciones. Era especialmente destacable la escasez de datos de prevalencia en Latinoamérica, Rusia, Oriente Medio e Indonesia.

Desde las estimaciones previstas para 2001 ha habido importantes cambios en cuanto al rápido crecimiento mundial de población de edad avanzada y, como consecuencia, se ha incrementado el riesgo general de padecer demencia.

Además, se han realizado numerosos estudios, proporcionando un aumento de la base evidencial en todo el mundo debido a nuevos estudios en España^{297,298}, Italia²⁹⁹, Estados Unidos³⁰⁰, Brasil³⁰¹, Cuba³⁰²⁻³⁰⁴, República Dominicana³⁰⁴, Perú, Méjico, Venezuela³⁰⁵, India^{305,306}, China^{305,307}, Corea³⁰⁸, Tailandia³⁰⁹, Australia³¹⁰, Guam³¹¹, Polonia³¹² y Turquía³¹³.

Por otra parte, la actualización del informe sobre la Carga Mundial de Morbimortalidad (“*Global Burden of Disease*”-GBD-) elaborado por la OMS permitió la realización de un metaanálisis encargado por la “*Alzheimer’s Disease International*” (ADI) en 2009 con el fin de obtener datos actualizados sobre la prevalencia mundial de demencia³¹⁴. La GBD aporta información acerca de la influencia que ejercen las diferentes enfermedades sobre la salud comunitaria (en relación, sobre todo, a los años de incapacidad o a los años potenciales de vida perdidos). Los resultados se analizan con detalle en “*The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis*” publicado recientemente por M Prince *et al*³¹⁵.

1.5.3.2. Prevalencia de la demencia en el mundo: revisión sistemática y metaanálisis

Las diferencias con respecto al consenso Delphi de 2005 son significativas. En primer lugar, se han incluido los numerosos estudios de los últimos años. Por otra parte, se han realizado mejoras en la metodología como son el ya mencionado método de metaanálisis cuantitativo (frente a la opinión consensuada de expertos) y la ampliación de 14 regiones a las 21 de GBD de la OMS. El año de referencia en cuanto a los resultados iniciales en este nuevo estudio es 2010 de manera que, junto con los datos del estudio Delphi se ha podido realizar estimaciones para los años 2020, 2030, 2040 y 2050.

INTRODUCCIÓN

La metodología se basó en la revisión sistemática de la literatura mundial sobre la prevalencia de la demencia, empleando los términos de búsqueda “Dementia” AND “Prevalence” OR “Epidemiology” en PUBMED o MEDLINE.

1.5.3.2.1. Criterios de inclusión

Se seleccionaron aquellos estudios basados en muestras poblacionales incluyendo sujetos de más de 60 años cuyos trabajos de campo hubieran comenzado después del 1 de Enero de 1980. Los estudios seleccionados debían basarse en criterios diagnósticos DSM-IV, CIE-10 o similares.

1.5.3.2.2. Criterios de exclusión

Se recurrió a diversos criterios de exclusión, tanto referentes a los métodos de obtención de la muestra poblacional como a los de detección de la demencia.

En relación a la muestra, se excluyeron los estudios con probable sesgo de selección, como los que obtenían la muestra en centros específicos de demencias o en determinadas consultas de Atención Primaria en que no se hubieran aplicado técnicas de muestreo adecuadas. También se excluyeron determinados estudios en función de la fase en que se encontrasen de siendo excluidos los que se encontrasen en fase de seguimiento (los que emplean segundas o terceras “oleadas”). También fueron excluidos los estudios en los que hubieran transcurrido más de tres años entre la fase de preparación y el inicio de los mismos.

Los criterios de exclusión referentes a la detección de la demencia fueron los siguientes:

- Estudios en los que el diagnóstico se sustente en la solicitud o percepción de ayudas sociales para la demencia.
- Estudios cuyo diagnóstico de demencia se basara únicamente la valoración de la esfera cognitiva como, por ejemplo, la aplicación del punto de corte del MMSE.
- Estudios de dos fases cuyo método de cribado o metodología fueran claramente inadecuados.
- Estudios específicos de prevalencia de EA u otros subtipos de demencia.
- Estudios específicos de demencia de instauración precoz.

INTRODUCCIÓN

1.5.3.2.3. Procedimientos

El metaanálisis comenzó con la lectura de los resúmenes de toda la bibliografía seleccionada por parte de dos autores en una primera fase, con el fin de excluir los estudios que claramente no cumplieran los criterios mencionados con anterioridad. En una segunda fase, los textos completos de los artículos seleccionados fueron sometidos a una revisión por cinco autores que alcanzaron el consenso sobre los criterios planteados. Los estudios seleccionados fueron codificados según su diseño y criterios de calidad.

El metaanálisis trató de incluir la prevalencia por franjas de edad de 5 años, separando a su vez, a la población estudiada por sexo. Esto no fue fácil debido a la heterogeneidad de los diferentes estudios, de tal forma que los autores indagaron los datos que consideraron insuficientes para completar esta condición (prevalencia específica por edad y sexo).

1.5.3.2.4. Resultados

De las 2017 publicaciones revisadas se seleccionaron 147 estudios que cumplieron los criterios para poder realizar el metaanálisis. Tras esta selección, hubo una buena cobertura evidencial, permitiendo la realización de un metaanálisis cuantitativo en 11 de las 21 regiones GBD: Europa Occidental, Norteamérica, Latinoamérica (regiones andinas, centrales, meridionales y tropicales), países de renta alta de Asia Pacífico, Australasia, Asia Oriental, el Sudeste Asiático y Asia Meridional.

En las regiones mencionadas, se constataron dos hechos importantes: la influencia de la edad y el sexo y, por otra parte, la gran heterogeneidad de la prevalencia entre regiones GBD.

En cuanto al efecto de la edad, se constató un incremento exponencial de la prevalencia, llegando a duplicarse cada 5,5-6,7 años (dependiendo de la región).

Por otra parte, se observaron cifras de prevalencia diferentes según el sexo siendo inferiores, por norma general, en varones (prevalencia hasta en un 29% inferior). Estas diferencias tendían a aumentar conforme avanzaba la edad de la población estudiada (constatándose así la influencia simultánea de la edad y del sexo en la prevalencia de la demencia).

INTRODUCCIÓN

En el resto de regiones GBD, donde no fue posible realizar un metaanálisis cuantitativo, se recurrió a datos procedentes del estudio Delphi “*Global prevalence of dementia*” publicado en *The Lancet/ADI* en 2005, complementándose con los datos extraídos de recientes estudios que cumplieran unos criterios de calidad adecuados.

La prevalencia estimada de demencia para personas mayores de 60 años estandarizada a la estructura poblacional de Europa Occidental puede ser comparada en las 21 regiones GBD según la figura que se muestra a continuación.

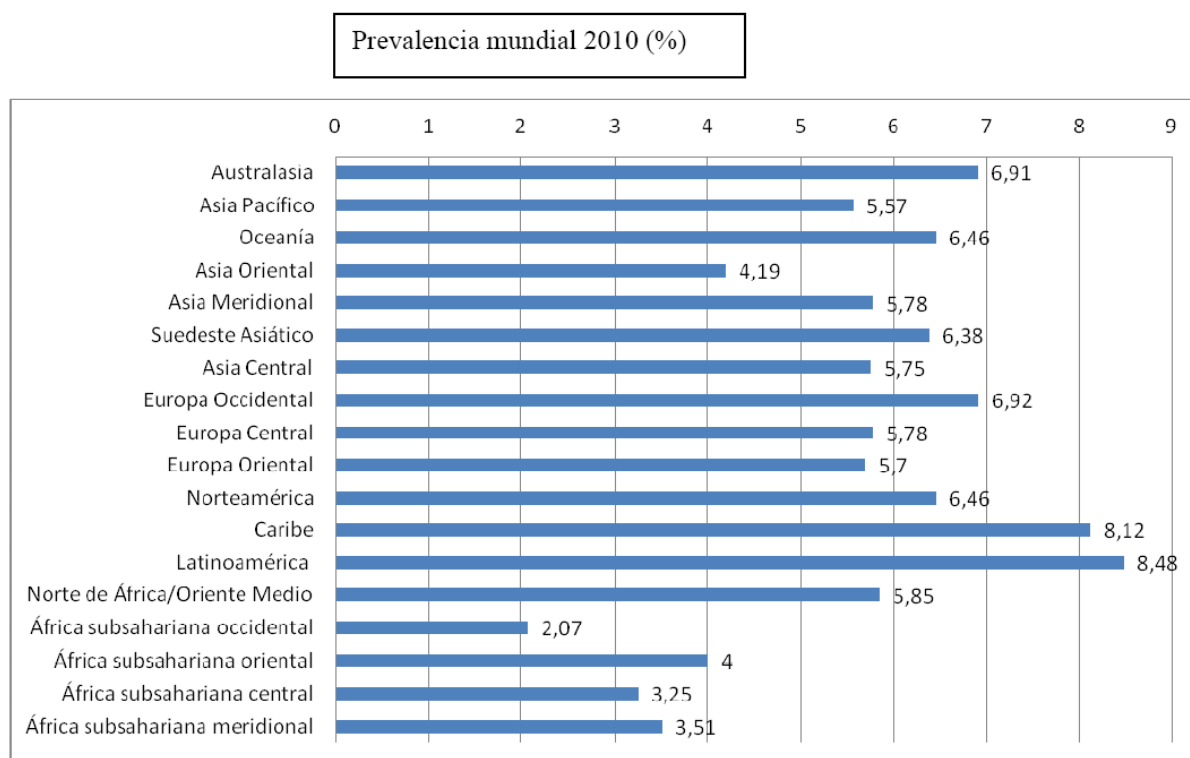


Figura 1.2: Prevalencia mundial de demencia por región GBD

La mayor parte de las cifras de prevalencia se sitúa en un franja entre el 5% y el 7%, siendo destacables las importantes diferencias entre algunas de ellas (2,07% en África Subsahariana y 8,50% en Latinoamérica).

Tras aplicar las estimaciones de prevalencia por edad y sexo a la población mayor de 60 años calculada por la ONU, se estimó una cifra de 35,6 millones de personas con demencia para el año 2010 (prevalencia del 4,7%). Asimismo, se espera incremento en los próximos años, de forma que el número de personas con demencia se duplique cada 20 años, siendo de 65,7 millones en 2030 y de 115,4 en 2050. Por otra parte, los datos obtenidos fueron

INTRODUCCIÓN

complementados con los extraídos del estudio de 2005, actualizándose así la estimación para los años 2010, 2020, 2030, 2040 y 2050 (Tabla 1.19).

Dentro de las regiones GBD con mayor número de personas afectadas por la demencia, destaca Europa Occidental (7 millones), seguida de Asia Oriental (5,5 millones), Asia Meridional (4,5 millones) y Norteamérica con 4,4 millones.

La mayor parte del incremento previsto es atribuible al aumento del número de pacientes con demencia a expensas sobre todo de los países de renta media y baja. En 2011, el 57% de los pacientes con demencia viven en países de renta media y baja, aumentando hasta el 63,4% en 2030 y el 70,5% en 2050 (Figura 1.3).

AÑO	NÚMERO DE PERSONAS CON DEMENCIA (millones)
2010	35,6
2020	48,1
2030	65,7
2040	90,3
2050	115,4

Tabla 1.19: Estimación de las personas afectadas por demencia (2010-2050)

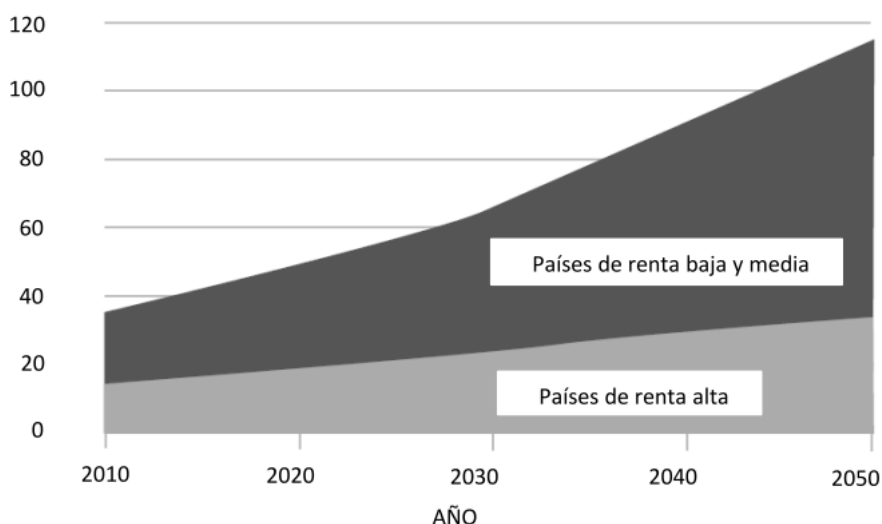


Figura 1.3: Incremento de sujetos con demencia (millones) según renta per cápita

INTRODUCCIÓN

Los autores destacan la infraestimación en el número de personas con demencia realizada en el consenso Delphi de 2005 (42,7 millones de personas en 2020 frente a la nueva estimación de 48,1 millones), que se explica por las realización de numerosos estudios de alta calidad en países de renta media y baja entre 2005 y 2009, cuyos resultados han sido lo suficientemente importantes para modificar las estimaciones iniciales. De un modo similar, se han ido realizando numerosos estudios durante los últimos años que aportan información actualizada sobre la prevalencia global de la demencia que en estudios posteriores pueden también aportar una valiosa información epidemiológica. Los estudios realizados durante los últimos años implican una ampliación de la cobertura geográfica previa e incluyen datos de prevalencia de países como España^{316,317}, Francia³¹⁸, Bélgica³¹⁹, Reino Unido^{320,321}, África occidental^{322,323}, África central³²⁴, Cuba³⁰³, Méjico³²⁵, Brasil³²⁶, Estados Unidos^{327,328}, Canadá³²⁹, India³³⁰, Australia³³¹, Japón³³², Taiwan³³³, China³³⁴⁻³³⁶ y Corea del Sur³³⁷.

1.5.3.3. Prevalencia de los subtipos de la demencia

Debido a la disparidad de criterios diagnósticos y metodológicos de los estudios al respecto, es difícil cuantificar con exactitud la prevalencia de los distintos subtipos de demencia en el mundo. Existen datos consistentes en cuanto a frecuencia y prevalencia de distintos subtipos, de modo que existe un elevado consenso en que la causa más frecuente de demencia es la enfermedad de Alzheimer (EA), seguida de la demencia vascular (DV), demencia por Cuerpos de Lewy (DCL), demencia frontotemporal (DFT) y, por último, por la demencia asociada a enfermedad de Parkinson.

En la actualidad, más de un 50 % del total de las demencias corresponde a la Enfermedad de Alzheimer, con una prevalencia mundial del 6-8% en mayores de 65 años. Se estima, asimismo, que la prevalencia de la EA se duplica cada 5 años a partir de esa edad, de modo que más del 30% de la población mayor de 85 años estaría afectada^{338,339}.

La demencia vascular (DV) representa un 12,5-27% de las demencias^{74,340}, siendo las cifras de prevalencia muy variables entre unos estudios y otros, llegando a oscilar entre el 3,1 y el 20,8%. En el caso de la DV, la prevalencia se duplica cada 4,5 años y es más frecuente en varones hasta los 80 años. A partir de esta edad se invierte progresivamente la proporción siendo más frecuente en mujeres.

INTRODUCCIÓN

La demencia por cuerpos de Lewy (DLB) es la tercera causa más frecuente de demencia⁹⁴, representando el 15-30 % del total según diversos estudios poblacionales y alcanza en algunas series clínico-patológicas de centros especializados un 36%. Las cifras de prevalencia son muy variables según los estudios realizados. Sin embargo, se acepta una prevalencia global de 0,1 a 1% en mayores de 65 años

La demencia frontotemporal (DFT), supone un 10-20% del total de las demencias, siendo el cuarto subtipo en frecuencia. La prevalencia global es incierta, pero existen estudios que la sitúan entre el 0.015 % y el 3% (en menores y mayores de 65 años, respectivamente).^{341,342} Finalmente, la frecuencia de la demencia asociada a Enfermedad de Parkinson (PDD) se estima en un 3-4%.³⁴³

1.5.4. Prevalencia de la demencia en Europa

Los datos de prevalencia de la demencia en Europa fueron obtenidos fundamentalmente del estudio EURODEM (Euro-demencia), una investigación multicéntrica europea de las demencias. Los datos iniciales del proyecto EURODEM han sido refutados por estudios más recientes, concretamente por el grupo EuroCoDe³⁴⁴.

Según los mencionados estudios europeos, la prevalencia de la demencia en Europa se sitúa entre el 5,9% y el 9,4% en la población mayor de 65 años, existiendo pocos datos de prevalencia en menores de 65 años. La prevalencia media según EURODEM se sitúa en el 6,4%. En general, se acepta que la prevalencia es más alta en mujeres y aumenta con la edad.

En una primera tanda del proyecto EURODEM, se analizaron datos de prevalencia de diversos países europeos entre los años 1980 y 1990, considerando la demencia global y algunos de sus subtipos como la Enfermedad de Alzheimer (EA) y la demencia vascular (DV). Se realizó en todos ellos la estratificación por edad y sexo de los individuos seleccionados.

Entre los criterios de inclusión, se exigía que los sujetos de estudio analizados hubieran sido entrevistados personalmente y que la demencia global y vascular detectadas fuesen definidas por criterios del *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders III* (DSM III) o equivalentes, mientras que la Enfermedad de Alzheimer (EA) debía haber sido diagnosticada

INTRODUCCIÓN

según criterios del *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*. (NINCDS-ADRDA) o equivalentes.

Los criterios de inclusión exigían también análisis individual de cada caso (mediante entrevista personalizada), y se excluyeron aquéllos estudios que no considerasen pacientes institucionalizados o que no contasen con un tamaño muestral apropiado.

El primero de los estudios, coordinado por A Hofman²⁸⁰, aportó información sobre la prevalencia global de la demencia en Europa, distribuida por sexo y edad, realizando una comparación entre los diferentes países participantes.

Los resultados fueron similares en todos los países estudiados, siendo las prevalencias europeas globales para los grupos de edad estratificados por sexo y grupos quinquenales de edad, de los 60 a los 94 años de 1, 1,4, 4, 1, 5,7, 13, 21,6 y 32%, respectivamente. En cuanto a las diferencias entre ambos sexos, se concluyó que, en menores de 75 años, la prevalencia fue ligeramente superior en varones. La **Figura 1.4** muestra la prevalencia por edad en estratos etarios quinquenales de la demencia en Europa.

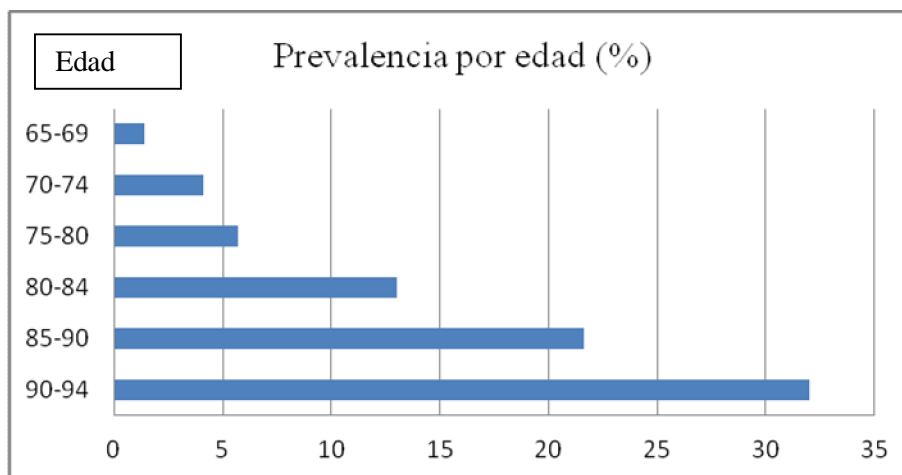


Figura 1.4: Prevalencia por edad (grupos quinquenales) de la demencia en Europa

Otro de los estudios englobados dentro de EURODEM, coordinado por W Rocca³⁴⁵, se centró en estimar y comparar la prevalencia de la Enfermedad de Alzheimer (EA) entre los diferentes países europeos.

INTRODUCCIÓN

Los datos de prevalencia de EA obtenidos por grupos de edad (30-59 años, 60-69, 70-79 y 80-89 años), fueron de 0,02, 0,3, 3,2 y 10,8 respectivamente.

Los datos obtenidos reflejaban un incremento exponencial con la edad y, en cuanto a las diferencias entre sexos, una mayor prevalencia en mujeres en determinadas muestras.

El tercer estudio incluido en la primera tanda de EURODEM, coordinado por el mismo grupo que el anterior³⁴⁶, comprendía el análisis de los datos existentes de demencia vascular (DV), incluyendo demencia mixta, en Europa.

Las conclusiones en cuanto a la prevalencia de la DV fueron que ésta aumentaba drásticamente con la edad y era por lo general mayor en varones. Las limitaciones del estudio comparativo de DV fueron la escasez de datos de prevalencia de este subtipo de demencia en Europa y la escasez de consenso en cuanto a criterios diagnósticos de la misma.

La segunda tanda de estudios de la demencia en Europa (EURODEM II), supuso la revisión de datos existentes desde 1999 hasta el año 2000, momento en que se comenzó a publicar los resultados³⁴⁷.

La información obtenida de cohortes poblacionales se agrupó de nuevo por edad (grupos quinquenales desde los 65 años) y sexo, comparándose la prevalencia global de la demencia y algunos de sus subtipos (EA y DV).

La prevalencia estandarizada por edad fue de 6,4%, 4,4% y 1,6% para demencia global, EA y DV respectivamente. Se observó, asimismo, un incremento progresivo con la edad, partiendo de 0,8% en el grupo etario de 65-69 años hasta 28,5% en el grupo de edad mayor o igual a 90 años.

Este estudio confirmó que la EA es el subtipo más frecuente de demencias en todos los grupos etarios, el incremento progresivo de su prevalencia con la edad y la mayor incidencia en mujeres que en hombres en edades muy avanzadas.

Finalmente, el proyecto EURODEM ha aportado multitud de datos en torno a la demencia y sus subtipos, incluyendo análisis de incidencia, tasas, pronóstico, factores de riesgo y diferencias geográficas³⁴⁸⁻³⁵¹.

INTRODUCCIÓN

Los datos aportados por los grupos EURODEM y EuroCoDe permiten definir el número de personas con demencia en la Unión Europea, así como el porcentaje sobre la población total de afectados.³⁴⁴

En la **Tabla 1.20** pueden observarse diversos datos relativos a la demencia en los Estados miembros de la Unión Europea (prevalencia y número total de casos, desde los 30 a los 99 años)³⁵².

ESTADO MIEMBRO DE LA UE	GRUPO DE EDAD	Nº DE PERSONAS CON DEMENCIA	% DE LA POBLACIÓN
REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA	30-94	1,118.429	1.36
REPÚBLICA DE AUSTRIA	30-94	104.428	1.27
REINO DE BÉLGICA	30-99	140.639	1.35
REPÚBLICA DE BULGARIA	30-99	87.797	1.13
REPÚBLICA DE CHIPRE	30-99	6.725	0.9
REINO DE DINAMARCA	30-99	68.430	1.26
REPÚBLICA DE ESLOVAQUIA	30-99	44.813	0.83
REPÚBLICA DE ESLOVENIA	30-99	21.788	1.09
REINO DE ESPAÑA	30-99	583.208	1.36
REPÚBLICA DE ESTONIA	30-99	15.065	1.12
REPÚBLICA DE FINLANDIA	30-99	65.362	1.25
REPÚBLICA DE FRANCIA	30-99	847.808	1.36
REPÚBLICA HELÉNICA	30-99	135.566	1.22
REPÚBLICA DE HUNGRÍA	30-89	100.567	1
REPÚBLICA DE IRLANDA	30-94	35.381	0.86
REPÚBLICA ITALIANA	30-99	905.713	1.55
REPÚBLICA DE LETONIA	30-99	25.969	1.13
REPÚBLICA DE LITUANIA	30-99	35.298	1.03
GRAN DUCADO DE LUXEMBURGO	30-94	4.857	1.07
REPÚBLICA DE MALTA	30-89	3.427	0.85
REINO DE LOS PAÍSES BAJOS	30-99	183.485	1.13
REPÚBLICA DE POLONIA	30-99	350.511	0.92
REPÚBLICA PORTUGUESA	30-94	129.916	1.23
REINO UNIDO	30-89	660.573	1.11
REPÚBLICA CHECA	30-99	105.553	1.03
RUMANÍA	30-99	200.893	0,93
REINO DE SUECIA	30-99	138.641	1.54
TOTAL UNIÓN EUROPEA (UE ₂₇)		6,120.842	0,965

Tabla 1.20: La demencia en los Estados miembros de la Unión Europea UE₂₇ (2006)

1.5.5. Prevalencia de la demencia en España

Teniendo en cuenta el envejecimiento poblacional de nuestro país (8.262.395 habitantes mayores de 65 años en 2013, que se corresponde con el 17,69% de la población total), y la clara tendencia al aumento del mismo, es esperable un aumento correlativo del número de pacientes con demencia a medida que aumente este colectivo. La prevalencia de demencia estimada en España en la década de 1990 para mayores de 65 años se situaba en el 6% aproximadamente¹⁵. En 2009, Virués *et al* actualizaron las cifras de prevalencia de la demencia en España, estimándose una prevalencia ajustada por edad y sexo a la población europea estándar (ESP) del 7,5% en sujetos mayores de 74 años (EA=5,6%, DV=1,4%)³¹⁶.

Durante los últimos 30 años se han realizado diversos estudios epidemiológicos en España para estimar la prevalencia de la demencia en diferentes áreas geográficas. En estos estudios es destacable la gran disparidad hallada en las cifras de prevalencia, atribuida en gran medida a diferencias metodológicas. Con el fin de recopilar la información de estos estudios, de Pedro-Cuesta *et al* publicaron un metaanálisis en 2009. Según los autores, el diseño más eficaz para la estimación de la prevalencia de la demencia en la población es mediante estudios poblacionales de dos fases (cribado y confirmación). De este modo se disminuye además el infradiagnóstico de la demencia en la comunidad³⁵³.

Para la selección de los estudios incluidos en el metaanálisis, se definieron los siguientes criterios de calidad (basados en el consenso establecido por el *Spanish Epidemiological Study Group on Ageing*):

- Muestra extraída de un censo actualizado para definir un área geográfica concreta.
- Fases de cribado y confirmación, definiéndose los instrumentos empleados en cada una.
- Descripción del especialista responsable de la fase del diagnóstico.
- Definición de los criterios diagnósticos en cada subtipo de demencia.
- El número de demencias diagnosticadas no debería ser inferior a 20.

Los estudios analizados desde 1990 hasta 2000 cubrían 6 áreas de la geografía española, estimándose una prevalencia variable del 6,6% de Zaragoza hasta el 17,2% en Pamplona. En

INTRODUCCIÓN

relación a los subtipos de demencia, la EA fue el más frecuente observándose variaciones entre el 5,1% y el 10,6% (en Zaragoza y Pamplona, respectivamente). Sin embargo, los estudios posteriores, hasta 2005, mostraron grandes variaciones metodológicas debido sobre todo a la inclusión de los criterios diagnósticos para subtipos infrecuentes de demencia. Por otra parte, existía una importante asimetría en cuanto a la cobertura geográfica ya que la mayoría de los estudios realizados pertenecían a la mitad Norte de España (dato destacable, dada la mayor mortalidad por enfermedad cardiovascular presente en la mitad Sur del país, y la relación entre factores de riesgo cardiovascular y la etiología de de la demencia)^{354,355}.

Se analizaron nueve estudios correspondientes a regiones geográficamente bien definidas: Bidasoa, Mungualde, Gerona, Leganés, Pamplona, El Prat de Llobregat, Toledo y Zaragoza³⁵⁶⁻³⁶⁵. Los años de prevalencia estudiados incluyeron el periodo comprendido entre 1990 y 2005. Los tamaños muestrales oscilaron entre 524 y 2850 (Leganés y Zaragoza, respectivamente), mientras que el número de casos varió entre 48 y 214 (Bidasoa y Zaragoza, respectivamente). Se definieron cuatro categorías en función del medio de las zonas estudiadas: rural (menos de 2.000 habitantes), urbana (población mayor o igual a 10.000 habitantes), suburbana (población urbana con alta proporción de inmigrantes) y, por último, semiurbana (municipios inicialmente rurales con rápido incremento de su población en los últimos años). El estudio realizado en El Prat de Llobregat (Barcelona) fue elegido como referencia debido a sus características metodológicas, el año de realización y extenso tamaño muestral.

En los estudios analizados, se estratificaron las muestras por edad (estratos quinquenales, desde los 70 años hasta mayores de 90 años) y sexo, ajustándose los datos de prevalencia obtenidos según los valores de referencia de la población europea estándar (ESP).

Los resultados del metaanálisis de de Pedro-Cuesta *et al* fueron muy variables de modo que las cifras de prevalencia observadas oscilaron entre 3,5%-17,2% (Bidasoa y Pamplona, respectivamente). Una vez ajustadas por edad y sexo los extremos inferior y superior correspondieron a Bidasoa y Gerona (3,2% y 12,3%, respectivamente). La cifra de prevalencia ajustada por edad y sexo de El Prat (estudio de referencia del metaanálisis) se situó en un rango intermedio: 9,3%. La diferencia más acusada en las tasas se observó en los estratos de >90 años (los valores diferían hasta en cuatro veces los valores observados entre algunas de las muestras).

INTRODUCCIÓN

En relación a los subtipos de demencia, la EA fue la más frecuente en todos los estudios, con prevalencia variable, desde 2,6% en Zaragoza, hasta 7,7% en El Prat. La prevalencia de la DV oscilaba entre 1,2% (El Prat y Zaragoza) y 5,1% en Gerona. Los datos de los demás subtipos de demencia fueron mucho más escasos, de manera que para la DLB y PDD se estimó una prevalencia de 0,8-2% y para la DFT de 0,1-2%.

Los resultados revelaron un aumento significativo de la prevalencia en función de la edad y del sexo femenino, con influencia del área de residencia (quedaron de manifiesto diferencias muy importantes en las prevalencias de EA entre Bidasoa y Pamplona, y de DV entre Toledo y Gerona). También se observaron diferencias entre las zonas, especialista responsable de la confirmación diagnóstica y nivel de participación.

Algunas de las conclusiones de este metaanálisis realizado en 2005 se exponen a continuación:

- El número estimado de pacientes con demencia y EA en mayores de 69 años en España es de 600.000 y 400.000 respectivamente basándose en la extrapolación del estudio de referencia, con cifras de prevalencia de 10,9% y 7,7%.
- Existe un incremento progresivo de prevalencia a mayor estrato de edad.
- La prevalencia de la demencia es mayor en el sexo femenino en todos los estudios analizados.
- Existe una enorme variabilidad en los diferentes estudios, que puede ser atribuida al diseño de los mismos. Por otra parte, existe una carencia de información sobre la epidemiología de la demencia en la mitad Sur de España debido a la escasez de estudios en este campo. Teniendo en cuenta el potencial impacto de factores de riesgo cardiovascular, más presentes en ese área, sería aconsejable ampliar la cobertura geográfica de la epidemiología de la demencia en la mitad Sur de España.

Desde la fecha de la publicación del metaanálisis hasta el momento actual se han realizado diversos estudios poblacionales que amplían la cobertura geográfica de los estudios publicados hasta 2005^{358,361,364-372}. Las principales características de los estudios poblacionales realizados en nuestro país se exponen en la **Tabla 1.21**, en la que se describen: prevalencia, cobertura geográfica, herramientas de cribado y diagnóstico, tipo de población

INTRODUCCIÓN

estudiada (urbana, rural, semiurbana, mixta), así como el tamaño muestral o si se realizó estudio de los principales subtipos de demencia. Según los estudios analizados hasta la fecha, cabe destacar que la prevalencia media de aquellos estudios realizados en mayores de 65 años con un diseño similar se sitúa en torno al 7,6%, evidenciándose grandes diferencias entre algunas muestras observadas. De este modo, las menores tasas de prevalencia se observan en el estudio de Santiago (3,2%), mientras que las mayores corresponden al estudio de La Selva del Camp (14,9%). Es importante mencionar la incorporación cada vez más frecuente de los principales subtipos de demencia, sobre todo en los estudios más recientes (los cuales incorporan, además, subtipos infrecuentes: DLB, PDD y DFT).

La **Figura 1.5** muestra la distribución geográfica de los estudios resumidos en la **Tabla 1.21**. La numeración se corresponde con la de los estudios reflejados en dicha tabla.

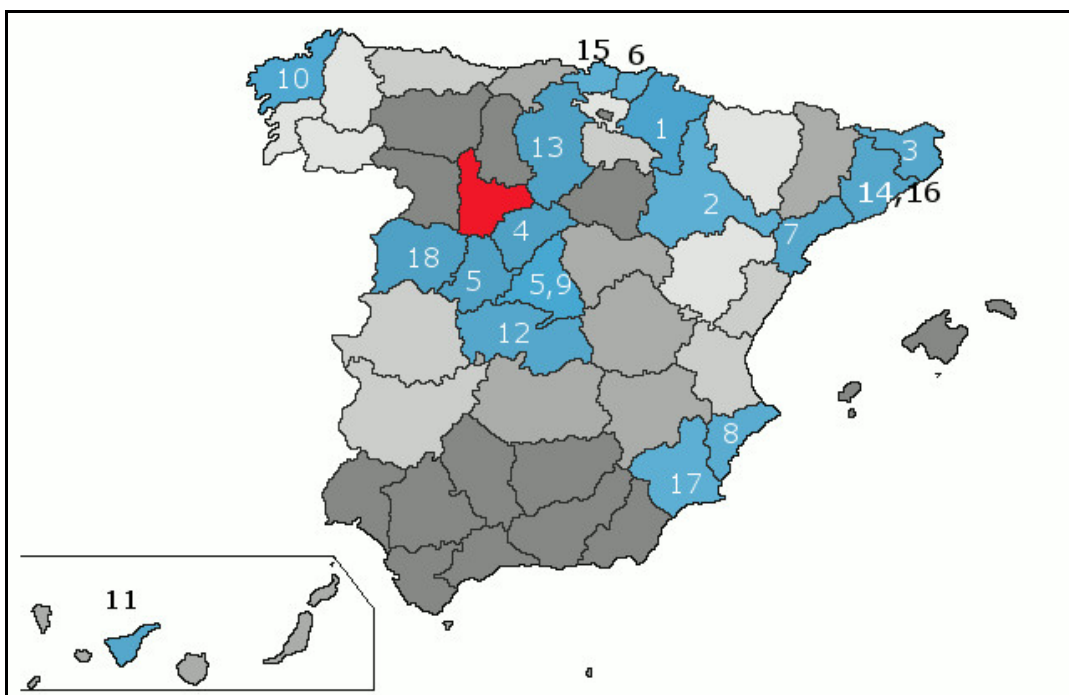


Figura 1.5: Distribución geográfica de los estudios de prevalencia en España

INTRODUCCIÓN

NOMBRE DEL ESTUDIO	ZONA	TAMAÑO MUESTRAL	PREVALENCIA (%)	TEST CRIBADO-DIAGNÓSTICO	TIPO DE POBLACIÓN	AÑO	INVESTIGADOR	COMENTARIOS
1 PAMPLONA	Pamplona	1127	14,2	CAMDEX	Urbana	1989	Manubens JM et al	>70 años. Subtipos
2 ZARADEMP-0	Zaragoza	1080	5,2	GMS-AGECAT/MEC/DSM	Urbana	1989	Lobo A, et al	>64 años. Subtipos
3 ZARADEMP-I	Zaragoza	3715	3,9	GMS-AGECAT/MEC/DSM	Urbana	2007	Lobo A, et al	>64 años. Subtipos
3 GIRONA-I	Gerona	244	13,9	MEC/CAMDEX	Rural	1990	Lopez-Pousa S, et al	>64 años. Subtipos
4 GIRONA-II	Gerona	1581	16,3	MEC/CAMDEX	Rural	1990	Lopez-Pousa S, et al	>70 años. Subtipos
4 TUREGANO	Turegano (Segovia)	503	9,7	Entrevista clínica propia	Rural	1993	Coria, F et al	>40 años. Subtipos
5 NEDICES	Margaritas (Getafe-Madrid) Lista (Madrid) Arenal (Avila)	5166	10	MMSE- Baterias neuropsicológicas*	Mixta	1994	Bermejo F, et al	>64 años. Subtipos
6 BIDASOA	Hondarribia (Guipuzcoa)	2000	3,5	SNES	Rural	1996	Bergareche A, et al	>65 años.
7 LA SELVA DEL CAMP	La Selva del Camp (Tarragona)	516	14,9	DSM	Rural	1996	PI J, et al	>64 años. Subtipos
8 ALCOI/BANYERES	Banyeres	1831	3,5	MMSE/Blessed/DSM	Rural	1999	Blanquer JF	>45 años Factores de riesgo
9 LEGANES	Leganés (Madrid)	527	12	MMSE/SPMSQ/T7M/DSM	Urbana	1999	Otero A et al	>70 años.
10 SANTIAGO	A Coruña	800	3,2	MMSE/CIE	Mixta	1999	Mateos R et al	>65 años. Subtipos
11 TENERIFE	La Laguna (Tenerife)	212	5,3	MEC/DSM	Urbana	2000	Vilaverde et al	>65 años.
12 TOLEDO	Toledo	3214	7,6	MEC/DSM	Rural	2001	García FJ, et al	>64 años. Subtipos
13 BURGOS	Burgos	464	9,3	DSM	Urbana	2003	Goni M et al	>65 años.
14 PRACTICON	El Prat de Llobregat (Barcelona)	1754	9,4	MMSE/DSM	Rural	2007	Gascon-Bayarri J et al	>70 años. Subtipos
15 MUNGUJALDE	Munguialde (Vizcaya)	1931	9,1	MMSE/Pfeiffer/DSM	Rural	2008	Fernández M et al	>65 años. Subtipos
16 COGMANILLEU	Osona (Barcelona)	877	25	MMSE/DSM	Rural	2009	Burillo E et al	>80 años
17 ARIADNA	Murcia	1074	8,7	MMSE/DSM	Rural	2009	Gavrilá D et al	>65 años.
18 DERIVA	Salamanca	327	4,3	Batería neuropsicológica propia	Urbana	2011	Rodríguez-Sánchez E et al	>65 años. Factores de riesgo

DSM: Diagnostic and Statistical for Mental Disorders
MEC: Mini-Examen Cognoscitivo de Lobo
T7M: Test de los 7 minutos de Solomon
SNES: Sicilian Neuro-Epidemiological Study tasks and Questionnaire
GMS-AGECAT: Geriatric Examination for Computed Assisted Taxonomy
MMSE: Mini-mental State Examination
SPMSQ: Short Portable Mental Status Questionnaire (Test de Pfeiffer)
 *Batería neuropsicológica de alteración cognitiva leve (Test de acentuación de las palabras, Wechsler memoria, Set Test, IQCODE, Trial Making Test A y B, TdR, prueba SIN-FIS de memoria)

Tabla 1.21: Estudios de prevalencia de la demencia en España 1999-2011

1.5.6. Prevalencia de la demencia en el medio rural

En el análisis de la epidemiología de la demencia en el medio rural, la prevalencia ha sido la variable más ampliamente estudiada.

Los estudios de prevalencia en el medio rural no son tan abundantes como en el medio urbano. Sin embargo, una revisión de la literatura en este aspecto, revela un elevado número de estudios, bien como parte de estudios mixtos (medio urbano y medio rural), bien como estudios centrados exclusivamente en el medio rural. La revisión más importante sobre las variaciones geográficas de la epidemiología de la demencia realizada en los últimos años se recoge en el metaanálisis publicado en 2012 en *International Journal of Epidemiology*: “*Geographical variation in dementia: systematic review with meta-analysis*” por Russ *et al*³⁷³.

Resulta llamativo que en las revisiones epidemiológicas de la demencia en el medio rural no exista una definición estandarizada de lo que se entiende por el mismo. Se ha señalado que una definición óptima debería aludir a la densidad de población, a las diferencias en estilo de vida y factores económicos frente al medio urbano, accesibilidad a los servicios sanitarios y, por último, a la exposición variable a factores de riesgo o protección en ambos tipos de poblaciones. Algunas fuentes definen el medio rural según el predominio de pueblos frente a ciudades o al estilo de vida basado en la agricultura y ganadería^{10,374}. Según el Instituto Nacional de Estadística, este término definiría aquellos municipios con menos de 2.000 habitantes⁹. Sin embargo, se está empezando a aplicar el término de “rural” en estudios epidemiológicos para designar aquellas zonas de baja densidad de población, con un estilo de vida basado tradicionalmente en la agricultura¹⁰ y/o ganadería, destacando, además, la escasez de flujo migratorio en dichas áreas³⁷⁵.

1.5.6.1. Variaciones geográficas de la demencia: revisión sistemática y metaanálisis

La revisión que se detalla a continuación parte de la idea de un análisis exhaustivo de la epidemiología de la demencia en su contexto geográfico con el fin de poder aportar una valiosa información en referencia a la etiología de la misma. Para lograr este objetivo se realizó una revisión y selección bibliográfica de aquellos textos relacionados con la

INTRODUCCIÓN

epidemiología de la demencia con metodología similar. La importancia de este metaanálisis radica en que establece comparaciones en relación a las variaciones de prevalencia e incidencia de la demencia en diferentes contextos geográficos, buscando diferencias en función del entorno (nacional, regional, rural o urbano).

1.5.6.1.1. Criterios de inclusión

Se seleccionaron todos aquellos estudios longitudinales o transversales que trataran sobre la prevalencia o incidencia de la demencia que ofreciesen una comparación entre dos o más entornos (nacional, regional o entre medios urbano/rural). Fueron incluidos todos aquellos estudios con el resumen en lengua inglesa, con el fin de aumentar la cobertura geográfica. Por otra parte, se incluyeron todos los estudios que analizaron demencia global y/o sus subtipos, incluyendo la demencia secundaria.

1.5.6.1.2. Criterios de exclusión

El motivo principal de exclusión fue la discordancia metodológica (incluyendo aquellos estudios con títulos o resúmenes poco concretos para el análisis de las variaciones geográficas). La ausencia de definición de áreas geográficas concretas y la demencia de inicio precoz también fueron motivos de exclusión.

1.5.6.1.3. Procedimientos

De los 12.852 estudios resultantes de la búsqueda bibliográfica fueron seleccionados 51 tras comprobarse los criterios de elegibilidad. De los 51 artículos seleccionados, 13 fueron sometidos a análisis estadístico. Los estudios seleccionados fueron, asimismo, calificados alfabéticamente en función de la calidad en su diseño y metodología (“A”: mejor diseño y metodología; hasta “E”: peor diseño y metodología).

1.5.6.1.4. Resultados

Como se ha explicado, el metaanálisis aporta información sobre las diferencias sobre la epidemiología de la demencia en sus diferentes contextos (nacional, regional, urbano/rural). Sin embargo, los resultados expuestos a continuación se refieren a la comparación entre la epidemiología de la demencia entre los entornos rural y urbano. En

INTRODUCCIÓN

esta comparación se utilizó la *Odds Ratio* como medida de asociación (IC 90%) empleando como referencia la población urbana. En la mayoría de los estudios comparados, se utilizaron criterios diagnósticos de demencia DSM y se analizaron las diferencias en las cifras de prevalencia en función de los criterios anteriores (este aspecto ha sido ampliamente tratado en el *epígrafe 1.5.2.2: “El método de cribado y los criterios diagnósticos. Influencia en los estudios poblacionales”*). La **Tabla 1.22** muestra detalladamente los estudios que comparan la epidemiología entre los medios urbano y rural, e incluyen su localización geográfica, el tipo de estudio, métodos de cribado/confirmación diagnóstica, edad de los participantes, casos detectados y año en que fueron realizados^{307,376-399}.

Los estudios de la epidemiología comparativa de la demencia entre los medios rural y urbano tienen una amplia cobertura geográfica, con la siguiente distribución según las regiones de la OMS: AMROA: EEUU, Canadá; EUROA: Reino Unido, Italia, España; En Asia (WPRO A, WPRO B, SEARO D): Japón, Taiwán, China e India; Por último, en AFRO D se ha documentado un estudio en Nigeria. Para la realización del metaanálisis se emplearon estudios de metodología similar. Por ello, se observa un predominio de estudios epidemiológicos de base poblacional de dos fases donde el instrumento más frecuente de cribado es el MMSE y la confirmación diagnóstica se realiza preferentemente en base a criterios DSM. Sin embargo, en el caso del estudio de la prevalencia de los subtipos de demencia se observa en algunos casos el uso de los criterios estandarizados para los mismos (NINCDS-ADRDA para la EA o NINDS-AIREN en el caso de la DV). Aunque los criterios DSM sean los más frecuentemente utilizados, también se observa el uso de otros como los de la CIE o AGECAAT (Reino Unido). El Estudio 10/66¹⁰ cuenta con su propio protocolo diagnóstico. Los tamaños muestrales son muy variables en relación al número de sujetos seleccionados, pero oscila entre 326 (Leighton *et al*)³⁷⁶ y la población completa (Imaizumi *et al*)³⁷⁷. Los estudios son realizados preferentemente sobre sujetos de edad igual o superior a 65 años.

La **Tabla 1.23** muestra la comparación entre la prevalencia hallada en los medios urbano y rural de los diferentes estudios sometidos a metaanálisis^{307,380,384,385,387,389,392,397,399}.

INTRODUCCIÓN

LOCALIZACIÓN	TIPO DE ESTUDIO/MÉTODO	CRIBADO	CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	EDAD	TAMAÑO MUESTRAL	CASOS	AÑO	AUTOR
Nigeria	Encuesta poblacional	Datos no disponibles	No especificados	No definida	326	17	1963	Leighton et al
Japón	Certificado de defunción	Datos no disponibles	CIE-9	≥35	Población completa	931	1992	Imaizumi et al
Quebec (Canadá) (Proyecto IMAGE)	Registro de casos	GDS	NINCDS-ADIRDA	No definida	131.667	235	1992	Emard et al
	Registro de casos	Entrevista clínica	NINCDS-ADIRDA	No definida			1993	Perron et al
	Registro de casos	Entrevista clínica	NINCDS-ADIRDA				1996	Jean et al
Canadá (Canadian Study of Health and Aging)	Estudio de 2 Fases	3MS	CSHA	≥65	5.924	97	1994	Eby et al
	Estudio de incidencia	Entrevista clínica	DSM/NINDS-AIREN	≥65			1995	Manfreda et al
	Estudio de incidencia	Entrevista clínica	DSM/NINDS-AIREN	≥65			2000	Hébert et al
Taiwan	Encuesta multifásica	MMSE (chino)	DSM	≥65	1.443	29	1997	Yip et al
	Estudio de incidencia (2 Fases)	MMSE (chino)/Blessed	CIE-NINCDS-ADIRDA	≥65	2.915	108	1997	Liu et al
	Estudio de incidencia (2 Fases)	MMSE (chino)/Blessed	CIE-NINCDS-ADIRDA	≥65			1998	Lin et al
Italia	Estudio prevalencia 2 Fases	MMSE (italiano)	DSM	≥75	693	196	1998	Azzimondi et al
Reino Unido (MRC-CFAS)	Estudio prevalencia 2 Fases	GMS-AGECAT	AGECAT	≥65	13.400 (prevalencia)	214	1998	MRC-CFAS
	Estudio de incidencia	MMSE	AGECAT	≥65	7.175 (incidencia)	630	2005	Mathews et al
	Estudio de incidencia	GMS/CAMCOG	AGECAT	≥65			2006	Brayne et al
EEUU-Nigeria (Estudio Ibadian-Indianapolis)	Estudio prevalencia 2 Fases	CSID/Entrevista clínica	DSM/CIE	≥65	4.706	93	1995	Hendrie et al
	Estudio prevalencia 2 Fases	CSID/Entrevista clínica	DSM/CIE	≥65			2000	Ogunniyi et al
	Estudio de incidencia	CSID	DSM/CIE	≥65	4606	187	2001	Hendrie et al
	Estudio prevalencia 2 Fases	Entrevista clínica	Datos no disponibles				2006	Ogunniyi et al
China	Estudio prevalencia 2 Fases	MMSE (chino)/Entrevista clínica	DSM	≥55	34.807	1.027	2005	Zhang et al
	Estudio prevalencia 2 Fases	MMSE (chino)/Entrevista clínica	CIE	≥55			2006	Zhang et al
España (NEDICES)	Estudio prevalencia 2 Fases	Entrevista/MMSE (español)/Pfeffer	Consenso clínico	≥65	5.278	306	2008	Bermejo-Pareja et al
	Estudio de incidencia	Entrevista/MMSE (español)/Pfeffer	DSM	≥65	3.891	161		Bermejo-Pareja et al
Cuba, Re. Dominicana, Perú, Venezuela, Méjico, China, India (10/66 Research Group)	Estudios transversales (1 Fase)		Criterios 10/66-DSM	≥65	14.960	Datos no disponibles	2008	Rodriguez et al
Turquía	Estudios transversales (1 Fase)		Criterios 10/66-DSM	≥65	14.960	Datos no disponibles	2009	Sousa et al
	Estudio prevalencia 2 Fases	MMSE (turco)	NINCDS-ADIRDA/AIREN	≥55	3.100	262	2009	Arslantas et al

Tabla 1.22: Estudios comparativos de la demencia entre medios urbano y rural en el mundo

NINCDS-ADIRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
 NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
 DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades; ADL: Activities of Daily Living

INTRODUCCIÓN

ESTUDIO	AÑO	PAIS	RURAL+	RURAL-	URBANO+	URBANO-	OR (IC 90%)
Ogunniyi et al	2000	Nigeria					1,57 (0,44-5,56)
Ogunniyi et al	2000	EEUU					2,49 (1,21-5,12)
Lin et al	1998	Taiwan	70	1737	38	1070	1,13 (0,81-1,59)
Matthews et al	2005	Reino Unido	78	1296	139	2044	0,89 (0,70-1,13)
Zhang et al	2006	China					1,50 (1,29-1,75)
Rodriguez et al	2008	Peru	2	550	41	1338	0,12 (0,04-0,39)
Rodriguez et al	2008	Méjico	22	978	40	962	0,54 (0,35-0,84)
Rodriguez et al	2008	China	24	978	35	1125	0,79 (0,51-1,23)
Rodriguez et al	2008	India	8	991	9	977	0,88 (0,39-1,96)
Jean et al	1996	Canadá	98	45724	121	85724	1,52 (1,21-1,90)
Yip et al	1997	Taiwan	9	396	20	1018	1,16 (0,59-2,25)
Arslandas et al	2009	Turquia	189	982	73	1856	4,89 (3,87-6,19)
Azzimondi et al	1998	Italia	80	267	116	264	0,68 (0,52-0,90)
MEDIA							1,11 (0,79-1,57)

En los artículos que no aportaron n° de casos se muestra la OR (IC 95%)

Rural+- Casos de demencia en áreas rurales; **Rural-**- Sujetos libres de demencia en áreas rurales
Urbano+- Casos de demencia en áreas urbanas; **Urbano-**- Sujetos libres de demencia en áreas urbanas

Tabla 1.23: Estudios comparativos de la prevalencia de la demencia en función del medio

INTRODUCCIÓN

En la **Tabla 1.23** puede observarse la OR (IC 90%) como medida de asociación, usando las muestras urbanas como referencia y comparándose las prevalencias en cada una de los medios mencionados.

En general, existe una asociación entre ruralidad y la prevalencia de demencia estadísticamente significativa, con una OR=1,1 de promedio (IC 90%: 0,79-1,57). La mayor asociación observada entre los estudios comparados se presenta en el estudio de Asrslantas *et al* realizado en Turquía (OR=4,89; IC 90%: 3,87-6,19)³⁹⁹. Sin embargo, los realizados en EEUU (OR=2,49; IC 95%: 1,65-5,12)³⁹², China (OR=1,50; IC 95%: 1,29-1,83)³⁰⁷ y Canadá (OR=1,52; IC 90%:1,21-1,90)³³⁵ también muestran una importante asociación entre demencia y ruralidad.

Los resultados generales del metaanálisis en cuanto a la asociación entre ruralidad y demencia muestran una asociación clara entre ruralidad y EA (OR=1,50; IC 90%: 1,33-1,69)^{307,380,385} pero mucho menor entre la misma y DV (OR=1,09; IC 90%: 0,65-1,83)^{307,385,387}. Cuando se comparó la asociación entre ruralidad y demencia global (independientemente del subtipo), se halló un riesgo intermedio (OR=1,11; IC 90%: 0,79-1,57) y cuando esta comparación se realizó con demencia sin especificar, la asociación fue aun más débil (OR=0,91; IC 90%: 0,57-1,45)^{307,384,385,387,389,392,397,400}. Existe, además, una clara asociación entre vida rural temprana y EA (OR=2,22; IC 90%: 1,19-4,16)³⁹².

También se observó influencia por parte de los criterios diagnósticos utilizados en la asociación entre ruralidad y demencia no especificada. Por ejemplo, en el caso de haber utilizado criterios DSM, la OR fue de 0,91 (IC 90%: 0,57-1,45), mientras que con los criterios 10/66 fue de 1,14 (IC 90%: 0,80-1,61). Otro factor que influyó en la asociación entre ruralidad y demencia fue la calidad de los estudios. Se observó que la asociación disminuye a mayor calidad del estudio. Los resultados en función de este parámetro son los siguientes: Estudios “D” o mejores, OR=1,16 (IC 90%: 0,80-1,68); Estudios “C” o mejores, OR=1,03 (IC 90%: 0,80-1,32); Estudios “B”, OR=0,95 (IC 90%: 0,69-1,29)^{307,380,384,385,387,389,392,397,400}. Los estudios con una calificación “A” son los que hallaron la mayor evidencia entre ruralidad temprana y EA³⁹².

INTRODUCCIÓN

Puede afirmarse como principal conclusión, que existe una mayor asociación entre ruralidad y demencia. Aunque se trate de una asociación débil, ésta es más patente cuando se trata de EA y la vida rural ha sido prolongada en el tiempo y desde edades más tempranas. Por otra parte, los autores concluyen que son necesarios más estudios para tratar de aclarar en qué medida existen variaciones geográficas en relación a la epidemiología de la demencia, a fin de encontrar posibles factores de riesgo que puedan modificarse para influir en el inicio y curso de la enfermedad.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1. *Justificación*

En España, de manera paralela al resto de países industrializados, existe una tendencia creciente hacia el envejecimiento poblacional. En la actualidad, la población mayor de 65 años representa en nuestro país una proporción del 17,69% respecto a la población total, en un contexto donde la esperanza de vida al nacimiento se estima en 82,50 años (siendo el séptimo país con mayor esperanza de vida a nivel mundial)^{2,5}. Los cambios poblacionales previstos por la Unión Europea para los próximos años se encuentran en concordancia con los previstos para la mayoría de países industrializados (se estima en una proporción de 20,00%-25,00% de personas mayores de 65 años en 2020) y destacan un considerable incremento en la población mayor de 65 años en Europa, pasando del 17,80% actual al 30,00% en los próximos 50 años^{1,401}.

La demencia es un síndrome clínico caracterizado por un deterioro adquirido que afecta a más de un dominio cognitivo, representando una pérdida respecto a un nivel previo y que implica, en último término, una disfunción personal y social del individuo que la padece. El principal factor de riesgo para el desarrollo de la demencia es la edad, de manera que es una enfermedad en la que, a partir de los 65 años, su prevalencia prácticamente se duplica cada 5 años³¹⁴. A nivel mundial, se estima que la prevalencia global de la demencia se sitúa entre el 5,00%-7,00% de la población mayor de 65 años alcanzando, en Europa Occidental, el 6,92%. En un escenario de envejecimiento poblacional y de aumento de esperanza de vida, la población actual con demencia según los datos más recientes en la Unión Europea supera los 6 millones de habitantes, siendo previsible un rápido incremento en los próximos años de manera paralela al aumento previsto de su prevalencia^{314,352}.

Las enfermedades del sistema nervioso son el grupo de enfermedades que ha experimentado un mayor incremento relativo en las dos últimas series publicadas por el INE (2010 y 2011) en cuanto a causas de mortalidad en España (5,20%), y supone ya la 4ª causa de muerte, después de las enfermedades del sistema circulatorio (30,50%), los tumores (28,20%) y las enfermedades del sistema respiratorio (10,90%). En este grupo de enfermedades, las demencias y la Enfermedad de Alzheimer (EA) fueron la 2ª causa de mortalidad, situándose en la 6ª y la 7ª causas respectivas de muerte en España para el

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

conjunto de la población. En 2011, las defunciones secundarias a la EA duplicaron a las registradas por la misma causa en 2000 (11.907 muertes en 2011)^{402,403}.

Independientemente del incremento de la mortalidad asociado a la demencia, destaca también el alto impacto de esta enfermedad en términos socioeconómicos. En 2010, el coste total de la demencia en Europa Occidental fue de 210 billones de dólares americanos (161.500 millones de euros), estimándose un gasto de 23.000 euros por paciente y año si se consideran los costes directos e indirectos de la enfermedad⁴⁰⁴. Las enfermedades neurológicas y la demencia en particular constituyen un reto para todos los sistemas sanitarios, debido a su importante repercusión sobre la salud pública (especialmente en los países con mayor proporción de ancianos y elevada prevalencia de esta enfermedad)³¹⁵.

En relación a las estimaciones de prevalencia y del número total de personas con demencia en el mundo, es importante destacar un cambio en las tendencias epidemiológicas con respecto a los primeros estudios realizados a nivel global. Los datos procedentes del metaanálisis más reciente sobre este tema³¹⁵ confirman que las cifras publicadas en el consenso *Delphi* de 2005²⁹⁴ estaban infraestimadas. Las previsiones en cuanto al número total de personas en todo el mundo diagnosticadas de demencia en el año 2020 según *Alzheimer's Disease International* es de 48,10 millones, lo cual representa un incremento de un 11% respecto a estimaciones previas (42,70 millones según el consenso de expertos *Delphi*)³¹⁴. El hecho de aplicar las prevalencias específicas por edad en un periodo concreto sobre modelos de población futuros puede llevar a errores graves si no se tienen en cuenta posibles cambios poblacionales. Por otra parte, la prevalencia depende de diversos factores (incidencia de la enfermedad, control de los factores de riesgo⁴⁰⁵, supervivencia y eficacia de los tratamientos) y por lo tanto, las previsiones futuras en la epidemiología de la demencia deben tener en cuenta, aparte de variaciones demográficas, posibles cambios en la prevalencia que modifiquen sustancialmente el resultado final. Por ello, se destaca la importancia aplicar una correcta metodología en el diseño de los estudios con el fin de evitar errores que limiten la validez de los datos⁴⁰⁶.

Los estudios realizados desde 1990 en los países desarrollados pueden considerarse escasos y dicha situación es calificada por algunos autores como preocupante, teniendo en cuenta el alto impacto ejercido por la demencia sobre las sociedades desarrolladas y el previsible aumento del mismo durante los próximos años³¹⁵. En este escenario, resulta

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

imprescindible la realización de estudios epidemiológicos para monitorizar de forma periódica la enfermedad, con el fin de evitar errores en la estimación de sus medidas de frecuencia (prevalencia e incidencia) y poder realizar una planificación de los recursos sanitarios acordes a cada una de las regiones del mundo.

Durante los últimos 30 años se han realizado diversos estudios epidemiológicos en España para estimar la prevalencia de la demencia en diferentes áreas geográficas. La prevalencia de demencia estimada para mayores de 65 años en la década de 1990 se situaba en el 6,00% aproximadamente¹⁵, si bien dichas estimaciones han sido recientemente actualizadas de manera que la prevalencia ajustada por edad y sexo es de 7,50% en sujetos mayores de 74 años³¹⁶. Teniendo en cuenta las características demográficas de España (destacando la alta esperanza de vida y su envejecimiento poblacional), apenas hay estudios epidemiológicos que evalúen todos los subtipos para los que existen criterios diagnósticos definidos (la mayoría de los estudios realizados incluyen únicamente la Enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular). En Castilla y León, conviene destacar además un envejecimiento poblacional superior a la media española (en la actualidad, la proporción de habitantes mayores de 65 y 85 años alcanza el 23,25% y el 4,25%, respectivamente)¹¹.

En conclusión: La escasez de estudios epidemiológicos sobre la demencia (prevalencia e incidencia) en países desarrollados durante los últimos años obliga a ampliar la investigación en este campo, con el fin de monitorizar la epidemiología de la demencia y optimizar la planificación de las políticas sanitarias y de servicios sociales, al menos en ámbitos locales³¹⁵.

El estudio de prevalencia de la demencia en la zona rural se enmarca en el contexto de un extenso proyecto de investigación en la provincia de Valladolid: el proyecto DEMINVALL (DEMENTIA IN VALLADOLID), un estudio epidemiológico observacional de base poblacional cuyo objetivo principal es describir la prevalencia de la demencia y sus subtipos en una muestra comunitaria de sujetos de edad igual o superior a 65 años de la provincia de Valladolid. Se ha desarrollado de forma simultánea en una muestra de población urbana de Valladolid perteneciente a los centros de salud de Parquesol y Campo Grande y en toda la población de una zona rural geográficamente definida formada por once municipios del Noroeste de la provincia⁴⁰⁷.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El proyecto DEMINVALL tiene otros objetivos fundamentales entre los que destacan:

- Descripción de la frecuencia, características y determinantes de la demencia no detectada en la comunidad.
- Evaluar la repercusión social de la demencia en la comunidad.
- Evaluar el consumo de recursos sanitarios en la demencia.
- Evaluar el estado nutricional de los pacientes con demencia y su relación con la gravedad de la enfermedad.
- Evaluar la frecuencia de la anosognosia en la demencia.
- Evaluar la calidad del sueño en la demencia en relación con la población general anciana.

2.2. Objetivos.

El objetivo principal del estudio que se presenta es describir la prevalencia de demencia y sus subtipos en sujetos de edad igual o superior a 65 años, en una zona rural geográficamente definida de la provincia de Valladolid.

El **objetivo secundario** es analizar la relación entre distintos factores sociodemográficos y clínicos y la demencia en la población estudiada.

3. METODOLOGÍA

3. METODOLOGÍA

3.1 Diseño del estudio

El presente estudio forma parte de un extenso proyecto de investigación sobre la epidemiología de la demencia en la provincia de Valladolid: el proyecto DEMINVALL, que incluye la evaluación de una muestra poblacional urbana con estratos de la misma edad. Las características del estudio de prevalencia de la demencia y sus subtipos en la zona rural definida se describen a continuación:

- Estudio epidemiológico observacional, transversal, en dos fases (cribado y confirmación diagnóstica) con metodología puerta-a-puerta.
- Se empleó la prevalencia “de punto” como medida de frecuencia de la enfermedad.
- La fecha de prevalencia fue el 1 de febrero de 2009. Para ser incluidos en el numerador los pacientes tenían que estar vivos en esa fecha, ser residentes en la comunidad y cumplir los criterios diagnósticos de demencia. La población estudiada incluyó a todos los pacientes institucionalizados en la única residencia de ancianos de la zona.

3.2 Área geográfica

El estudio se realizó en 11 municipios de la provincia de Valladolid, en la comarca de los “Montes Torozos”, al Noroeste de la provincia.

Los municipios cuya población ha sido estudiada son: Castrodeza, Ciguñuela, Matilla de los Caños, Peñafior de Hornija, Robladillo, Torrelobatón, Velilla, Velliza, Villán de Tordesillas, Villanubla y Wamba.

La atención sanitaria primaria en el área estudiada se distribuye en dos Zonas Básicas de Salud, cuyos Centros de Salud se ubican en las localidades de Zaratán y Tordesillas (el resto de municipios cuentan con Consultorios locales), dependientes del Área de Salud Valladolid-Oeste, cuyo hospital de referencia es el Hospital Universitario “Río Hortega”. La residencia de ancianos donde se realizó la selección de la población institucionalizada se encuentra en el municipio de Peñafior de Hornija.

METODOLOGÍA

La provincia de Valladolid pertenece a la Comunidad Autónoma de Castilla y León, situada en el Noroeste de España (**Figura 3.1**). La población de la provincia a fecha de 1 de Enero de 2009 era de 532.575 habitantes, distribuida en un total de 225 municipios que se extienden en una superficie de 8.110 Km². La densidad de población de la provincia era de 65,67 habitantes/ Km² en la fecha de realización del estudio⁴⁰⁸.

El área geográfica definida en el estudio alcanza una extensión de 338,89 Km², con una población total de 4.467 habitantes según los datos del padrón municipal en Enero de 2009⁴⁰⁹. La densidad de población media de los 11 municipios estudiados era de 12,55 habitantes/Km², lo que demuestra la dispersión poblacional de la comarca en comparación con la densidad de población de la provincia (12,55 habitantes/Km² frente a 65,67 habitantes/ Km²). Por otra parte, la población mayor de 65 años en la comarca según el padrón municipal alcanzaba los 932 habitantes el 1 de Enero de 2009, constituyendo el 20,86% de su población total (**Tablas 3.1 y 3.2**)⁴⁰⁹.

La comarca de los “Montes Torozos” está integrada por 35 municipios. La actividad económica está basada fundamentalmente en la agricultura (vid y cereal) y la ganadería ovina.



Figura 3.1: Localización de la provincia de Valladolid respecto al resto de provincias españolas

METODOLOGÍA

Municipio	Población total	Población >65años (nº habitantes)	Población >65años (%)
Castrodeza	184	73	39,67
Ciguñuela	380	82	23,42
Matilla de los Caños	101	21	20,79
Peñaflor	361	121	33,52
Robladillo	104	31	29,81
Torrelobaton	506	154	30,43
Velilla	127	46	36,22
Velliza	130	50	38,46
Villán de Tordesillas	144	44	30,55
Villanubla	2067	218	10,55
Wamba	363	92	25,34
TOTAL	4467	932	20,86

Tabla 3.1: Población total y mayor de 65 años en los municipios objeto de estudio (padrón municipal, 2009)

Municipio	Superficie (Km2)	Densidad población (hab./ Km2)
Castrodeza	15,9	11,45
Ciguñuela	30,4	13,03
Matilla de los Caños	12,28	7,9
Peñaflor	66,43	5,27
Robladillo	8,85	11,86
Torrelobaton	66,5	7,4
Velilla	19,99	6,3
Velliza	22,67	5,47
Villán de Tordesillas	12,3	11,38
Villanubla	45,36	48,32
Wamba	38,21	9,68
TOTAL	338,89	12,55

Tabla 3.2: Superficie y densidad de población de los municipios objeto de estudio (2009)

METODOLOGÍA

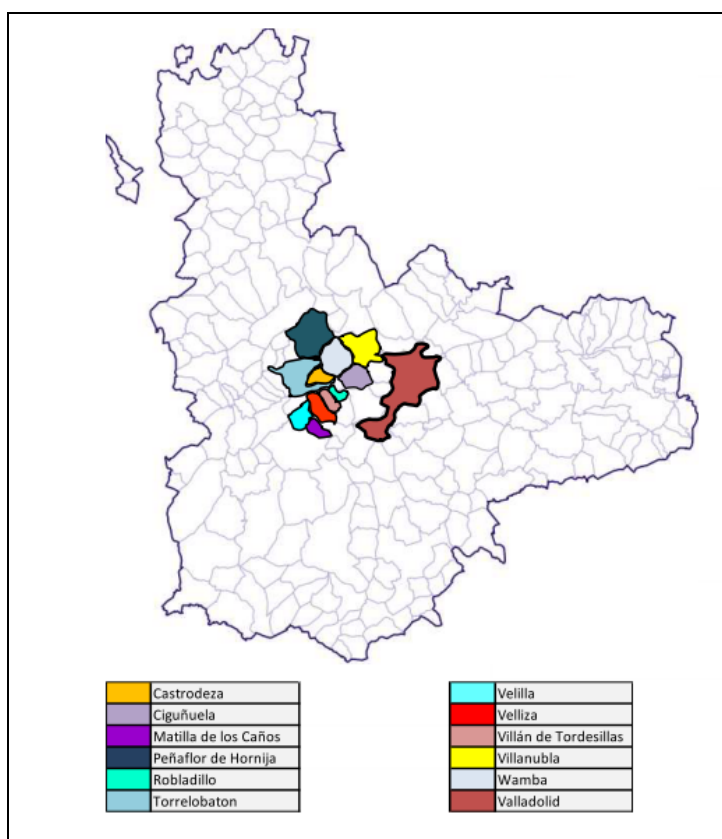


Figura 3.2: Localización de los municipios estudiados y relación con la capital de provincia.

A continuación se describen las características demográficas de los municipios incluidos en el estudio con los datos aportados por el padrón municipal de 2009⁴⁰⁹.

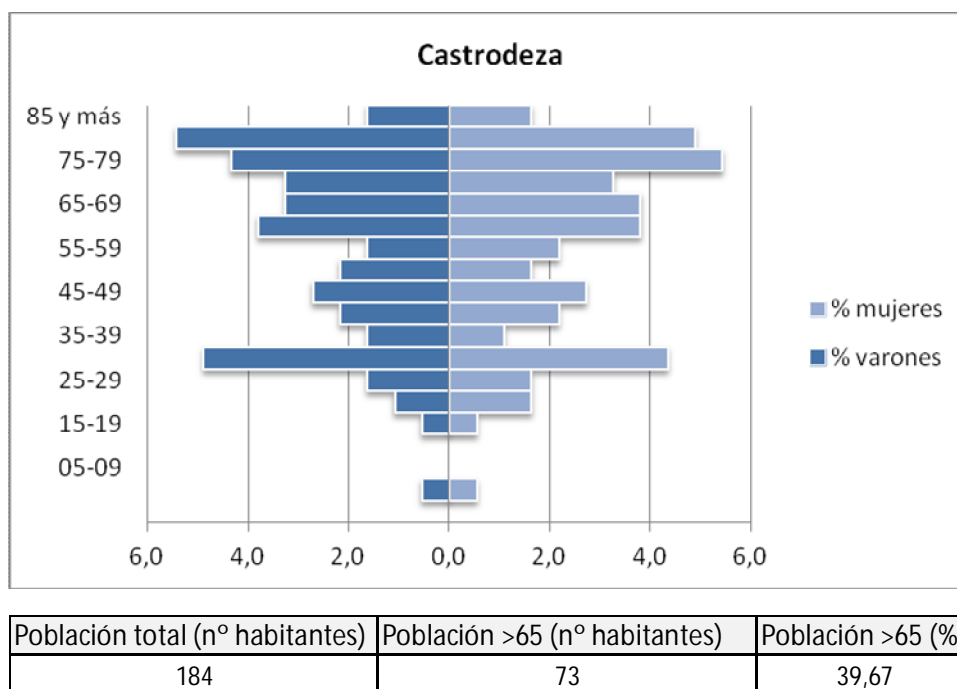
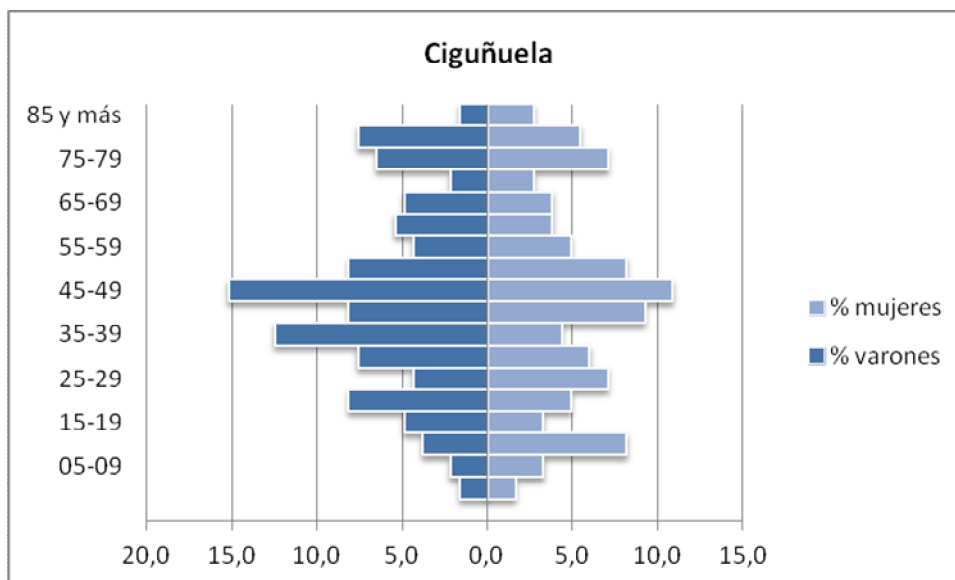


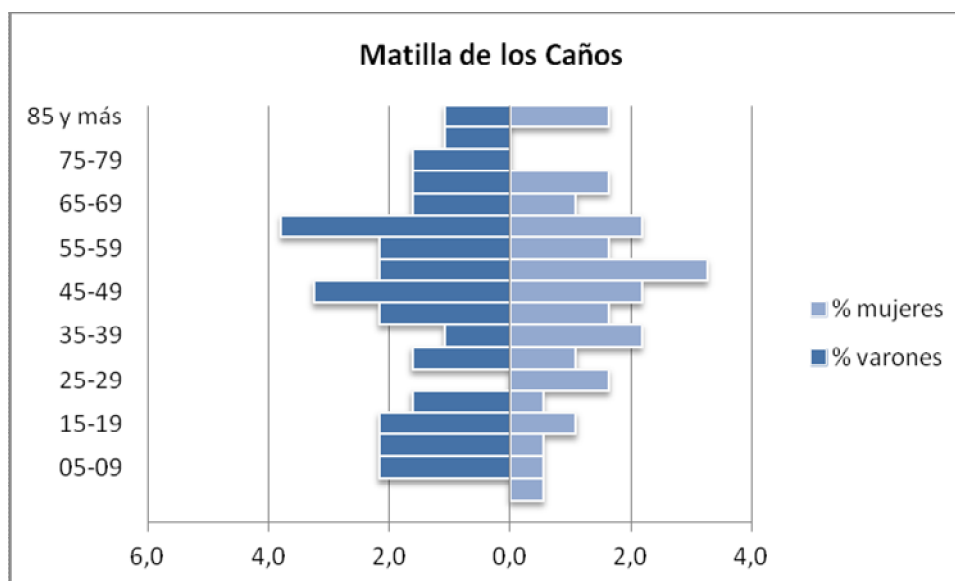
Figura 3.3: Datos demográficos de Castrodeza

METODOLOGÍA



Población total (nº habitantes)	Población >65 (nº habitantes)	Población >65 (%)
380	82	23,42

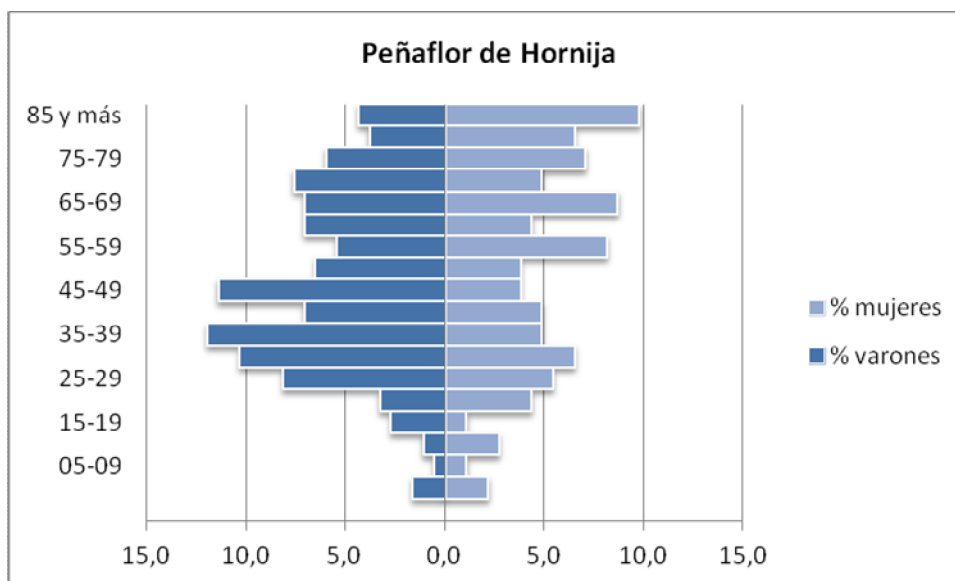
Figura 3.4: Datos demográficos de Ciguñuela



Población total (nº habitantes)	Población >65 (nº habitantes)	Población >65 (%)
101	21	20,79

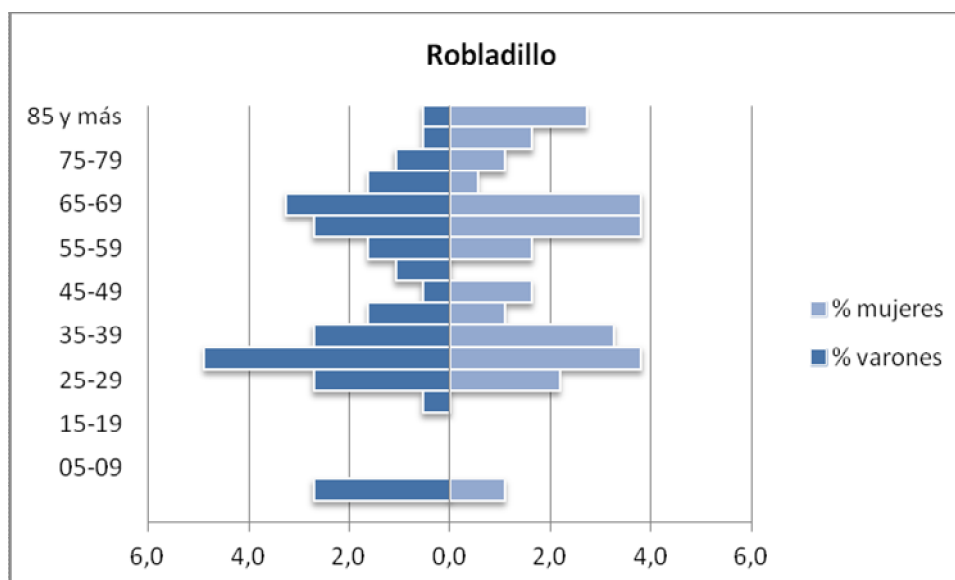
Figura 3.5: Datos demográficos de Matilla de los Caños

METODOLOGÍA



Población total (n° habitantes)	Población >65 (n° habitantes)	Población >65 (%)
361	121	33,52

Figura 3.6: Datos demográficos de Peñaflor de Hornija



Población total (n° habitantes)	Población >65 (n° habitantes)	Población >65 (%)
104	31	29,81

Figura 3.7: Datos demográficos de Robladillo

METODOLOGÍA

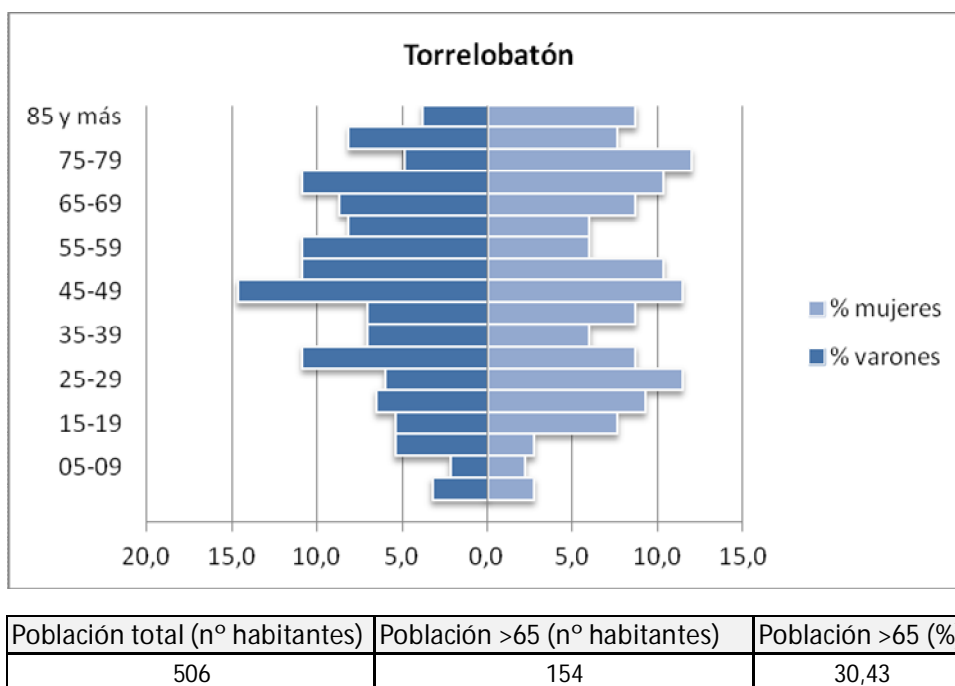


Figura 3.8: Datos demográficos de Torrelobatón

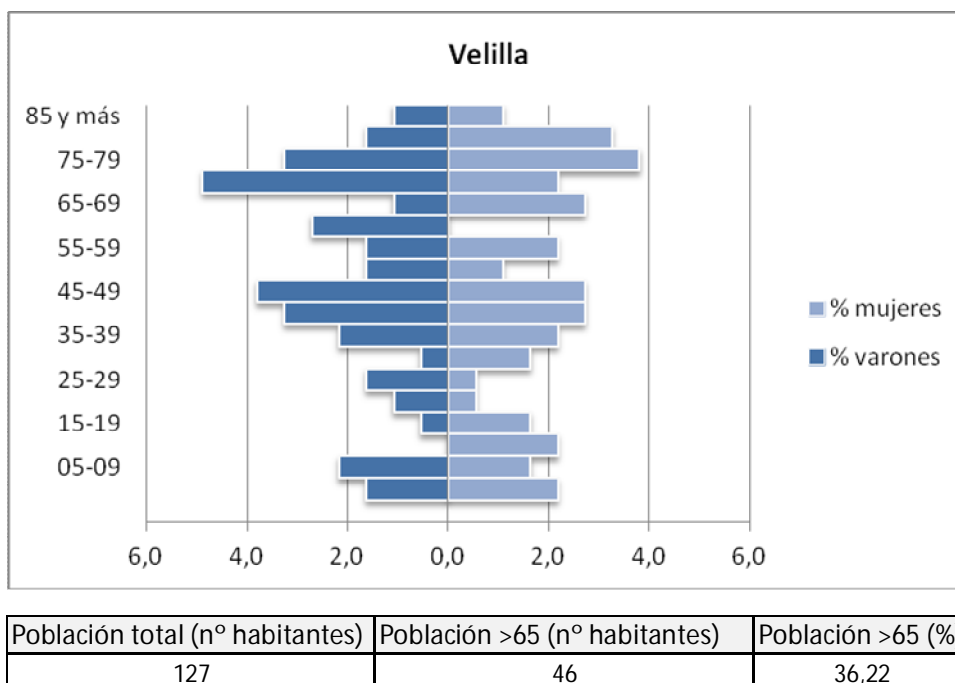
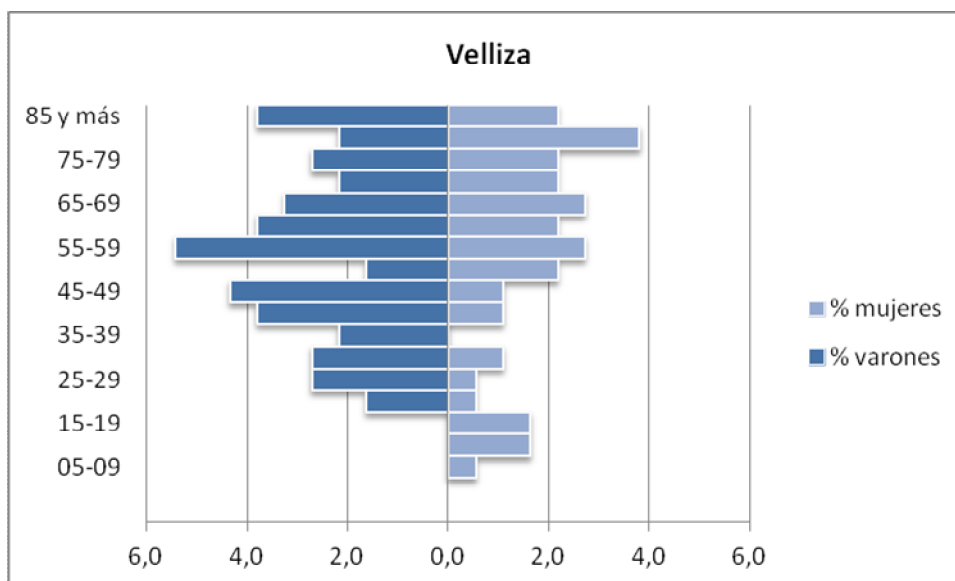


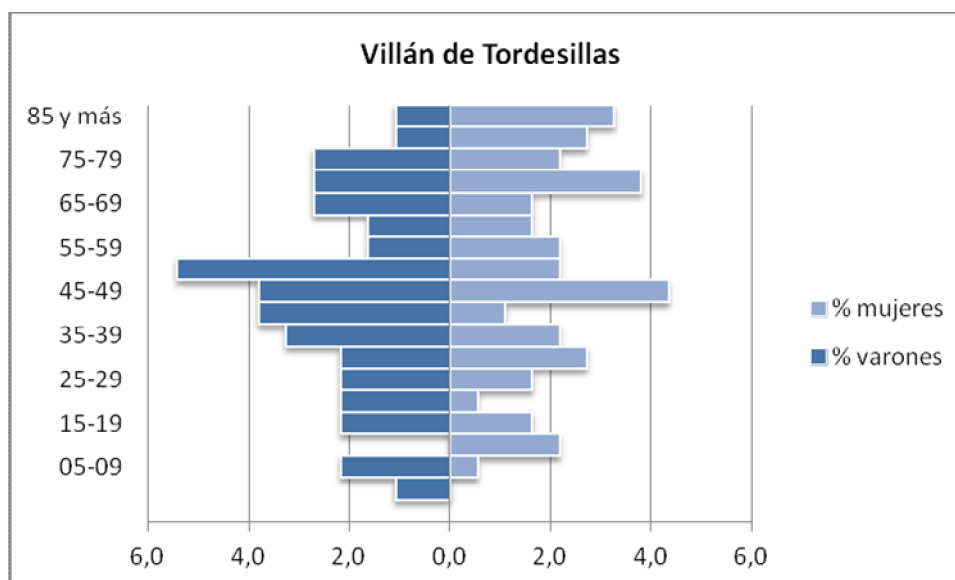
Figura 3.9: Datos demográficos de Velilla

METODOLOGÍA



Población total (nº habitantes)	Población >65 (nº habitantes)	Población >65 (%)
130	50	38,46

Figura 3.10: Datos demográficos de Velliza



Población total (nº habitantes)	Población >65 (nº habitantes)	Población >65 (%)
144	44	30,55

Figura 3.11: Datos demográficos de Villán de Tordesillas

METODOLOGÍA

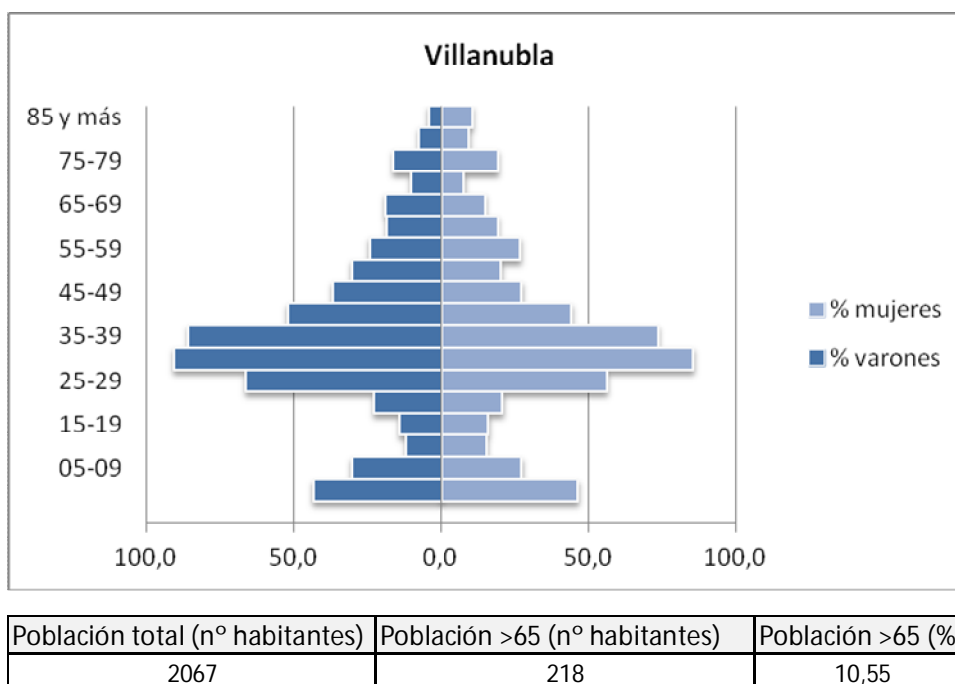


Figura 3.12: Datos demográficos de Villanubla

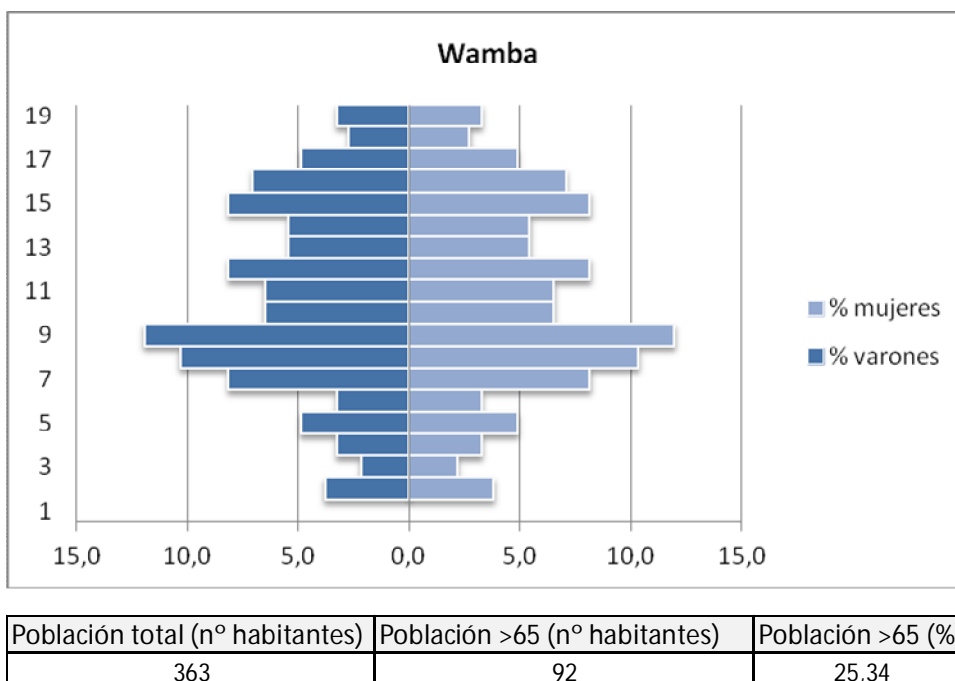


Figura 3.13: Datos demográficos de Wamba

3.3. Población del estudio

a) Fuente de información

Los participantes del estudio fueron seleccionados mediante los datos de sus Tarjetas de Identificación Sanitaria (TIS), actualizadas a fecha de 1 de Noviembre de 2008. Dicha información fue proporcionada por la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León, tras la aprobación del protocolo del proyecto DEMINVALL. Se seleccionó esta fuente de información porque la TIS tiene una distribución prácticamente universal en la población, se actualiza continuamente y aporta información personal relevante: fecha de nacimiento, domicilio, teléfono, médico de familia, y centro de salud. Esta fuente de información ofrece mejores condiciones para aplicar a la población real, lo que incrementa su validez externa.

b) Criterios de elegibilidad

Para poder ser incluidos en el estudio, los sujetos debían cumplir los criterios que se exponen a continuación:

- Edad igual o superior a 65 años el día 1 de Febrero de 2009 (fecha de prevalencia).
- Residencia durante, al menos, 6 meses en el año precedente en la zona de estudio (tomando como fecha de referencia el 1 de febrero de 2009).
- Firma de consentimiento informado por el participante o su representante legal.

c) Motivos para la selección de la población

La población seleccionada cumple con las condiciones de ruralidad necesarias (alto índice de envejecimiento, baja densidad de población y menor nivel cultural y social en la población anciana)³⁷³. Por otra parte, el área geográfica seleccionada se encuentra próxima a Hospital “Río Hortega”, que es el hospital de referencia de la población seleccionada. Existe, además, buena relación entre los Equipos de Atención Primaria de la comarca y Atención Especializada. Estos dos últimos aspectos mejoraron la colaboración de la población evaluada.

3.4 Fase 1: Cribado.

a) Preparación

En octubre de 2008, en el contexto del proyecto DEMINVALL, se realizó una reunión preparatoria en la que se revisaron aspectos generales de la demencia. De forma específica se analizaron los test de cribado empleados en el estudio así como su forma de aplicación. Además de todo el equipo investigador de las dos fases del estudio, se invitó a todos los médicos de familia y trabajadores sociales de la zona de estudio.

En Enero de 2009 se realizó una invitación formal a la participación en el estudio a todos los sujetos de la población seleccionada. Ésta se realizó mediante el envío de cartas por correo postal, en las que se informaba a los posibles participantes del propósito del estudio, se solicitaba su colaboración y se informaba de la ausencia de riesgos para su salud. Asimismo, el estudio fue anunciado en los Centros de Salud, Consultorios y asociaciones de la tercera edad de la zona. Además, se informó del estudio en los medios de comunicación (prensa y canales locales de televisión) con el fin de aumentar la participación. Los alcaldes de las poblaciones estudiadas fueron también informados.

b) Equipo investigador

La coordinación del equipo investigador de la zona rural correspondió al doctorando. Se invitó a participar de forma activa a todos los médicos de familia de la Zona de Salud, de los cuales colaboraron cinco. El trabajo de coordinación del doctorando incluyó la formación de los médicos colaboradores para el cribado de la demencia y aplicación del protocolo específico de la Fase 1 durante fase de preparación (Octubre de 2008). La realización de entrevistas de cribado de todos los sujetos de la zona a excepción de las realizadas por los médicos colaboradores correspondió al coordinador de la zona rural. Además, el doctorando se encargó de la organización de las entrevistas de la primera fase correspondientes a los médicos colaboradores (contacto y citación de los pacientes seleccionados), facilitando el acceso a las consultas médicas cuando éstas se realizaron fuera de horario asistencial mediante el consentimiento expreso de los coordinadores de los EAP. En aquellos casos en que era necesario, el doctorando procedía a la revisión de historias clínicas a fin de completar la información clínica en

METODOLOGÍA

el Cuaderno de Recogida de Datos (*Anexo III*). Por otra parte, al coordinador de la zona rural se le fue facilitando de forma periódica la filiación de los cribados positivos. El doctorando se encargó de transmitir esta información al coordinador general del estudio DEMINVALL, facilitando de este modo el trabajo de los ambos equipos investigadores (Fases de Cribado y Confirmación). Mediante este procedimiento, el equipo de la Fase de Confirmación podía organizar la entrevista de la segunda fase tan pronto como se fueron detectando los cribados positivos. De este modo, el coordinador de la zona rural ejerció una triple función: por un lado, la aplicación directa del protocolo de la Fase de Cribado sobre los sujetos seleccionados (lo cual incluía el contacto, citación y aplicación de la primera entrevista); en segundo lugar, la organización del trabajo de los médicos colaboradores en esta fase (formación de los colaboradores en la aplicación del protocolo de cribado, contacto y citación de los participantes) y, por último, la coordinación entre los equipos investigadores de la primera y segunda fase, a través del contacto continuo con el coordinador general del estudio DEMINVALL. La coordinación del equipo de colaboradores implicó la supervisión de la correcta cumplimentación del CRD, completando los datos pendientes mediante la revisión de la información clínica contenida en las historias clínicas de Atención Primaria o mediante el contacto directo con el médico de familia del participante.

c) *Protocolo de la entrevista de la Fase de Cribado*

La primera entrevista se realizó previo contacto telefónico con los sujetos o sus familiares, y se llevó a cabo de forma preferente en los Centros de Salud o Consultorios correspondientes, en los domicilios de los propios pacientes o en la residencia de ancianos en los casos que fue necesario. Para clasificar a los sujetos como ilocalizables, deberían haberse realizado al menos 5 intentos de contacto en un periodo de 3 meses. A los participantes se les pidió aportar toda la información concerniente a su medicación habitual e informes médicos. En todos los casos necesarios se accedió a su historia clínica de Atención Primaria. La duración aproximada de la entrevista fue de 30 minutos y cuando las circunstancias lo requerían se solicitaba la participación de un informador fiable.

Antes de aplicar el test de cribado de demencia se confirmaban los criterios de elegibilidad y se rellenaba un cuestionario estructurado (*Anexo III*). En esta entrevista

METODOLOGÍA

se recogieron los siguientes aspectos sociodemográficos: estado civil, tipo de convivencia, integrantes de la unidad familiar, grado de escolaridad, ocupación e ingresos.

Los aspectos relativos a la unidad familiar de los sujetos se detallaron mediante la definición de su estado civil, el tipo de convivencia (entendiendo como tal la relación con los demás integrantes de la UF: cónyuge/pareja, hijos u otros miembros de la familia; precisándose, asimismo, si existía régimen de convivencia rotatorio o institucionalización), y el número de integrantes de la misma.

Para determinar el grado de escolaridad se tuvo en consideración la edad de finalización de los estudios y máximo grado académico alcanzados, categorizándose a cada sujeto en: iletrado, sin estudios formales (estudios primarios incompletos), estudios primarios, estudios secundarios y estudios superiores. El grado de escolaridad se estableció restando 6 años a la edad de finalización de los estudios.

Para establecer la profesión se recurrió a la “Clasificación nacional de ocupaciones-1994” (CNO-94) del Instituto Nacional de Estadística⁴¹⁰. Los criterios de clasificación utilizados son el tipo de trabajo realizado y la cualificación. Se entiende por cualificación como la capacidad para desempeñar las tareas inherentes a un empleo determinado, para lo cual se tienen en cuenta dos puntos vista: el nivel y la especialización de dicha cualificación. Se documentó tanto la ocupación principal (aquella desempeñada durante más tiempo por el sujeto a lo largo de su vida laboral) como la actual (jubilado, ama de casa o activo en su ocupación habitual). La **Tabla 3.3** muestra los grandes grupos profesionales según la CNO-94. Se empleó, asimismo, la profesión reducida, que distingue las siguientes categorías: “cuello blanco” (“*white collar*”), “cuello azul” (“*blue collar*”), “labores del hogar” y, por último, “agricultores”. El nivel de “cuello blanco” lo integran los grupos 1 a 4 del CNO-94 y el grupo 5 con excepción de los servicios de protección. El nivel de “cuello azul” está formado por los grupos 7-9 del CNO-94 además de los servicios de protección (que forman parte del grupo 5) y con excepción de los peones-agrícolas ganaderos pertenecientes al grupo 9. El nivel de “labores del hogar” está formado por el grupo de sujetos que se dedican al cuidado de su hogar (habitualmente amas de casa). El nivel de “agricultores” está integrado por el grupo 6 del CON-94 (trabajadores cualificados por

METODOLOGÍA

cuenta propia de la agricultura) además del grupo de peones-agrícolas ganaderos pertenecientes al grupo 9.

CLASIFICACIÓN NACIONAL DE OCUPACIONES (CNO-94)	
Grupo 0	Fuerzas armadas
Grupo 1	Dirección de las empresas y de las administraciones públicas
Grupo 2	Técnicos y profesionales científicos e intelectuales
Grupo 3	Técnicos y profesionales de apoyo
Grupo 4	Empleados de tipo administrativo
Grupo 5	Trabajadores de los servicios de restauración, personales, protección y vendedores de los comercios
Grupo 6	Trabajadores cualificados en la agricultura y en la pesca
Grupo 7	Artesanos y trabajadores cualificados de las industrias manufactureras, la construcción, y la minería, excepto los operadores de instalaciones y maquinaria
Grupo 8	Operadores de instalaciones y maquinaria, y montadores
Grupo 9	Trabajadores no cualificados

Tabla 3.3: Grupos profesionales según la CNO-94

Por otra parte, los sujetos fueron categorizados en función de su clase social mediante la aplicación de un algoritmo basado en su condición socioeconómica y nivel de estudios. La condición socioeconómica de los participantes en el estudio se determinó en base al tipo de ocupación y nivel de responsabilidad. En la **Tabla 3.4** se detalla la manera en que se obtuvo la variable “clase social” en función de los parámetros anteriormente mencionados⁴¹¹.

CONDICION SOCIOECONOMICA (1)	NIVEL DE ESTUDIOS TERMINADOS					
	Sin estudios, Analfabeto	Sin estudios, pero sabe leer y escribir	A los 14-15 años (2)	A los 16-19 años (3)	Posteriores No Universitarios	Universitarios
Trabajador por cuenta propia						
Agricultor pequeña explotación	Baja	Baja	Media Baja	Media Baja	Media Media	Media Media
Agricultor gran explotación	Media Baja	Media Baja	Media Media	Media Media	Media Media	Media Alta
Empresario con 5 empleados o menos	Media Baja	Media Baja	Media Baja	Media Media	Media Media	Media Alta
Empresario con 6 empleados o más	Media Media	Media Media	Media Alta	Alta	Alta	Alta
Trabajador por cuenta propia o ajena						
Profesionales	Media Baja	Media Baja	Media Media	Media Media	Media Media	Media Alta
Trabajador por cuenta ajena (sector privado o público)						
Miembros de dirección con 5 subordinados o menos	Media Media	Media Media	Media Media	Media Alta	Media Alta	Alta
Miembros de dirección con 6 subordinados o más	Media Media	Media Media	Media Media	Media Alta	Alta	Alta
Mandos intermedios	Media Baja	Media Baja	Media Media	Media Media	Media Alta	Media Alta
Otros empleados con trabajo de oficina	Media Baja	Media Baja	Media Media	Media Media	Media Media	Media Alta
Otros empleados con trabajo fuera de oficina y obreros cualificados	Media Baja	Media Baja	Media Baja	Media Media	Media Media	Media Media
Trabajadores manuales no cualificados	Baja	Baja	Baja	Media Baja	Media Baja	Media Media
No trabaja						
Amas de casa / Sus labores	Baja	Baja	Media Baja	Media Baja	Media Media	Media Media

(1) Al tratarse de población jubilada, en su mayoría, se considera la información relativa a la última actividad laboral desempeñada.

(2) Incluye: graduado escolar, bachiller elemental, EGB, FP1, y asimilados

(3) Incluye: bachiller superior, BUP, COU, FP2 y asimilados

Tabla 3.4: Generación de la variable “clase social”

METODOLOGÍA

Como resultado de la aplicación del algoritmo de generación de clase social, los sujetos fueron categorizados en las siguientes clases sociales: baja, media-baja, media-media, media-alta o alta⁴¹¹.

Se recogió también información relativa a los ingresos netos mensuales, tanto del sujeto evaluado como de su unidad familiar, estableciéndose las siguientes categorías: sin ingresos, menos de 500 euros, 500-999 euros, 1000-1499 euros, 1500-1999 euros, 2000-2499 euros, 2500-2999 euros y más de 3000 euros.

En el contexto de la primera entrevista, como parte del cuestionario estructurado, se realizó un estudio específico para la detección de la demencia. En caso de que existiera diagnóstico de demencia establecido, se recogía la información relativa al tipo, fecha de inicio de los síntomas, síntoma/s iniciales, fecha y nivel asistencial del diagnóstico. Todos los pacientes con diagnóstico previo de demencia fueron evaluados en la Fase 2, independientemente del resultado del test de cribado. En caso de ausencia de diagnóstico previo de demencia, se recogía información sobre consultas sobre síntomas cognitivos y nivel asistencial donde fueron tuvieron lugar. Por otra parte, se evaluaron: estado subjetivo de salud, antecedentes de demencia en familiares de primer grado, antecedentes personales de traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia, patología tiroidea, depresión con necesidad de tratamiento, enfermedad de Parkinson, temblor esencial, cardiopatía isquémica, ictus y diabetes mellitus. Además, se especificó en los casos oportunos la duración de la patología existente, medicación habitual y el grado de control de las diferentes patologías registradas.

También se consideraron los hábitos tóxicos de los sujetos, en concreto, consumo de alcohol y de tabaco. En relación al consumo de alcohol se registró si el sujeto era bebedor activo en el momento de realización de la entrevista o si, por el contrario, era exbebedor. En el primer caso se detalló la ingesta semanal de alcohol y el tipo de bebida (vino, cerveza o copas/combinados). En función de los datos anteriores, se determinó la cantidad de alcohol ingerido por semana mediante la determinación de unidades de bebida estándar (UBE). La UBE es un concepto introducido por Babor *et al* en 2001 que se emplea para determinar de manera simplificada la cantidad de alcohol puro presente en una bebida determinada, de manera que en Europa se

METODOLOGÍA

considera que una UBE contiene, aproximadamente, 10 g de alcohol etílico puro^{412,413}. De este modo, en función del tipo de bebida y del volumen puede calcularse las UBE de alcohol ingerido. Para conocer la cantidad de alcohol puro presente en una determinada bebida, es preciso conocer el contenido de alcohol de la misma (expresado en tanto por ciento), el volumen de la misma y la densidad del alcohol etílico (0,79 g/mL). La **Tabla 3.5** expresa el contenido de alcohol presente en las bebidas alcohólicas de consumo más frecuente⁴¹².

Bebida	Alcohol puro (%)
Cerveza	2%-5%
Vino	10,5%-18,9%
Destilados	23,3%-90%
Sidra	1,1%-17,0%

Tabla 3.5: Contenido de alcohol etílico en bebidas de consumo frecuente

De este modo, en 100 mL de vino con un 13% de contenido de alcohol habría 13 mL de alcohol puro, es decir 10,27 g (equivalentes, de manera aproximada, a una UBE en Europa). Los datos relativos al consumo de alcohol en el cuestionario permiten el cálculo de UBE de la siguiente manera: una cerveza (330 cc, asimilada a dos cañas) o una copa de vino (100 cc) equivalen a una UBE (alcohol fermentado), mientras que una copa o combinado (alcohol destilado con un contenido de alcohol de 40%) equivaldría a 2 UBE⁴¹⁴. Una cerveza (330 mL) equivaldría, asimismo, a 1,5 UBE. En el caso de exbebedores, se documentó el tiempo total de abstinencia (en años) a través de las siguientes categorías: más de 5 años, más de 10 años, más de 15 años o más de 20 años.

El ejercicio físico realizado por los participantes se registró en función del promedio de días de ejercicio por semana durante el último año y del nivel de intensidad. Para considerarse un día de ejercicio, debía alcanzarse una duración mínima de 30 minutos dedicados a la actividad física correspondiente en ese día. Por otra parte, la intensidad del ejercicio se cuantificó mediante 3 categorías: menos que andar, igual que andar o más que andar⁴¹⁵.

Se investigó la presencia de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial y diabetes mellitus. Los datos registrados respecto a la presión arterial fueron: HTA conocida, sin HTA o HTA desconocida. Para incluir a los

METODOLOGÍA

participantes en la categoría de HTA desconocida, se midió la presión arterial en dos ocasiones en aquellos casos en los que no se hubieran realizado controles recientes por parte del Equipo de Atención Primaria. En los casos en los que existiera diagnóstico previo de HTA, se documentaron: grado de control, tiempo de evolución de la HTA (en años) y, por último, tratamiento farmacológico activo en el momento de la entrevista. Se consideró HTA bien controlada cuando la presión arterial era inferior a 135/80 mm Hg con factores de riesgo cardiovascular o menor de 140/90 mm Hg en ausencia de los mismos. En cuanto al tratamiento farmacológico de la HTA, se registró el grupo farmacológico al que pertenecían los medicamentos prescritos para su control entre los siguientes: IECA, diurético, betabloqueante, ARA-2, inhibidor de la renina, antagonista del calcio, y alfabloqueante.

En cuanto al antecedente personal de diabetes mellitus, se documentó la presencia o ausencia de la misma, registrándose también el tipo (1 o 2) y el tiempo de evolución (en años), en el caso de diagnóstico previo de diabetes mellitus. Asimismo, se indicó el grado de control de la misma, en caso de conocerse, considerándose bien controlados aquellos pacientes cuyas cifras de hemoglobina glicosilada (HbA1c) fuesen inferiores a 8%. También se recogió información relativa al tratamiento prescrito a los pacientes diabéticos, detallándose si existía tratamiento dietético o si además se les había prescrito tratamiento farmacológico (antidiabéticos orales y/o insulino terapia).

Se calculó, asimismo, el Índice de Masa Corporal a partir del peso y la talla que fueron registrados.

Las **Tablas 3.6 y 3.7** recogen todas las variables estudiadas en la población en el protocolo del estudio DEMINVALL, y pueden observarse las variables obtenidas en el presente estudio que se han comentado anteriormente.

METODOLOGÍA

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	
NOMBRE VARIABLE	UNIDAD/CATEGORÍA
Sexo	Varón
	Mujer
Edad	Años
Lugar de residencia	Municipio
Estado civil	Casado
	Soltero
	Separado/divorciado
	Pareja de hecho
	Viudo
Edad en la que abandonó los estudios	Años
Máximo grado académico alcanzado	Iletrado
	Primarios incompletos
	Primarios
	Secundarios
	Universitarios (grado medio)
	Universitarios (grado superior)
	Doctor
Ocupación principal	Nunca trabajó
	Labores del hogar
	Jefe/directivo
	Profesional especializado
	Técnico/diplomado
	Técnicos y profesionales de apoyo
	Administrativo
	Sector servicios
	Seguridad
	Agricultura
	Trabajo especializado
	Operador de maquinaria
	Trabajo no especializado (peón)
	Militar
Ocupación actual	Jubilado sin actividad
	Activo en su profesión
	Tareas del hogar
Ingresos anuales propios o de la unidad familiar	Ninguno
	<500
	500-999
	1000-1499
	1500-2999
	>3000

Tabla 3.6: Variables sociodemográficas (I)

METODOLOGÍA

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	
NOMBRE VARIABLE	UNIDAD/CATEGORÍA
Clase social	Baja
	Media-baja
	Media-media
	Media-alta
	Alta
Tipo de convivencia	Solo
	Con familia
	Con hijos
	Intitucionalizado
	Con cónyuge/pareja
	Rotatorio
Otros	
Número de personas que integran la unidad familiar conviviente	nº de personas

Tabla 3.6: Variables sociodemográficas (II)

VARIABLES CLÍNICAS	
NOMBRE VARIABLE	UNIDAD/CATEGORÍA
Estado subjetivo de salud	Muy bueno
	Bueno
	Regular
	Malo
	Muy malo
Edad de la madre al nacer	Años
Edad de la menopausia en las mujeres	Años
AF de demencia en familiares de primer grado	Si/No/número de familiares
Antecedentes de TCE con pérdida de conciencia	Si/No
Hipertensión arterial	Si/No
Grado de control	Bueno/malo
Tiempo de evolución	Años
Tratamiento	IECA/Diurético/BB/ARA-2 IR/Antagonista calcio/AB
Diabetes Mellitus	Si/No
Tipo	DM tipo 1/DM tipo 2
Grado de control	Bueno/malo/desconocido
Tiempo de evolución	Años
Tratamiento	Dieta/ADO/Insulina/ADO+Insulina

Tabla 3.7: Variables clínicas (I). Buen control de la HTA: <135/80 con factores de riesgo cardiovascular o <140/90 sin ellos. Buen control de la DM: HbA1c<8%. IECA: Inhibidores de la Enzima Convertora de Angiotensina. ARA-2: Antagonista de los receptores de Angiotensina II. AB: Alfa bloqueantes. BB: Beta bloqueantes. IR: Inhibidores de la renina.

METODOLOGÍA

VARIABLES CLÍNICAS	
NOMBRE VARIABLE	UNIDAD/CATEGORÍA
Cardiopatía isquémica	Sí/No
Tipo	IAM
	Enfermedad coronaria
	Síntomas recientes de angina
Ictus	Sí/No
Tipo	Infarto cerebral o hemorragia
	AIT
Enfermedad tiroidea	Sí/No
Enfermedad de Parkinson	Sí/No
	Diagnosticado de EP con tratamiento
	Probable EP
	Exploración compatible de EP
Temblor esencial	Sí/No
	Exploración compatible
Epilepsia	Sí/No
Depresión	Sí/No
Consumo de alcohol	Abstemio
	Bebedor activo
	Exbebedor >5 años
	Exbebedor >10 años
	Exbebedor >15 años
	nº de cervezas semanales
	nº de copas de vino semanales
	nº de combinados semanales
Consumo de tabaco	Nunca ha fumado
	0-10 cigarrillos/día
	10-20 cigarrillos/día
	>20 cigarrillos/día
	Exfumador <10 años
	Exfumador >10 años
	Exfumador >20 años
	Exfumador >30 años
Ejercicio físico habitual (ejercicio durante más de 30 minutos al día)	Promedio de días a la semana en el último año (0-7)
	Intensidad: igual que andar
	Intensidad: más que andar
	Intensidad: menos que andar
Índice de masa corporal	Peso
	Altura

Tabla 3.7: Variables clínicas (II)

d) *Instrumentos de cribado*

En la Fase de Cribado se recurrió a los siguientes instrumentos de cribado: Test de los 7 minutos de Solomon (T7M)⁴⁷, la versión española reducida del Test del Informador de Jorm²⁰⁴, validada por Morales *et al*²⁰⁵ (*Shortened Spanish version of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly-SS-IQCODE-*) y el cuestionario de demencia de Kawas²⁰⁸ (*Dementia Questionnaire-DQ-*). Los test mencionados pueden consultarse en el **Anexo IV**, apartados 1-3.

El test de cribado que se aplicó de forma preferente fue el Test de los 7 minutos de Solomon (T7M)⁴⁷, validado en España por del Ser *et al*⁴¹⁶. El T7M evalúa orientación temporal, memoria episódica, memoria semántica y capacidades de recuperación de palabras, visuconstructiva y visuoespacial mediante la realización de 4 subtest que se aplican en fases sucesivas: Test de Orientación de Benton, recuerdo libre y facilitado, fluidez categorial y Test del Reloj. La corrección del test, en su versión española¹⁹³ se recurre a la suma de las puntuaciones típicas no normalizadas (“puntuaciones z”) de los cuatro subtest. Estas puntuaciones fueron obtenidas mediante los puntos de corte de cada uno de los subtest que componen el T7M (≤ 102 en el test de Benton, ≤ 12 en el aprendizaje total, ≤ 10 en la fluidez categoría y 0 en el TdR). Se consideró cribados positivos a los sujetos con puntuación inferior a 20, equivalente a un percentil <8, de acuerdo con la validación española del test (**Anexo IV, apartado 1**).

En aquellos casos en los que no fue posible la aplicación del T7M, se empleó el Test del Informador de Jorm²⁰⁴, adaptado al español por Morales *et al* (*Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly-IQCODE-*). Se aplicó, en concreto, la versión española reducida (SS-IQCODE) y se registraron los motivos por los que no se realizó el test de cribado preferente (T7M)^{204,205}. Las áreas evaluadas incluyen capacidades cognitivas, funcionales o conductuales²⁰⁵. Dicha evaluación se realiza a través un cuestionario que consta de 17 ítems, donde cada uno admite una puntuación de 1-5, comparando las capacidades del paciente en diversas áreas con su situación previa (10 años antes). Se consideró positiva una puntuación mayor o igual a 57 (sobre un total de 85 puntos), de acuerdo con la validación española del test (**Anexo IV, apartado 2**).

METODOLOGÍA

En caso de fallecimiento del sujeto antes de la realización del cribado, se recurrió a un informador próximo y fiable, aplicando el cuestionario de demencia de Kawas (*Dementia Questionnaire-DQ-*)²⁰⁸ y a la información clínica disponible en las bases de datos de Atención Primaria y del Hospital “Río Hortega”. El DQ evalúa distintos dominios del sujeto de estudio englobando alteraciones en la memoria, fallos de expresión verbal, percepción de la enfermedad (tanto por parte del paciente como de los cuidadores), así como todo el conjunto de problemas de salud conocidos y sobre los que se pueda informar eficazmente. Consta de 49 preguntas dirigidas al informador con 3 opciones de respuesta (Sí/No/No sabe). El DQ aporta una revisión estructurada de los criterios diagnósticos generales de demencia, Enfermedad de Alzheimer, demencia vascular y demencia secundaria (*Anexo IV, apartado 3*).

e) *Periodo de estudio*

La primera fase del estudio se desarrolló entre Febrero de 2009 y Febrero de 2010.

3.5. *Fase 2: Confirmación diagnóstica*

a) *Equipo investigador*

La evaluación neurológica fue realizada por 4 neurólogos, 3 psicólogas clínicas con experiencia en neuropsicología y una geriatra, integrantes del equipo investigador del estudio DEMINVALL. El coordinador de la zona rural (doctorando) hizo posible la aplicación del protocolo de evaluación de la segunda fase a través de la coordinación de ambos equipos investigadores. Aparte de la comunicación de los cribados positivos llevada a cabo tan pronto como eran detectados (contacto frecuente con el coordinador general del estudio DEMINVALL a través de reuniones o mediante contacto telemático), el doctorando facilitó un flujo de información bidireccional entre los equipos de las Fases de Cribado y Confirmación. El doctorando ponía en contacto a los cribados positivos con el equipo investigador de la segunda fase cuando eran requeridos para la aplicación del protocolo de evaluación, de manera que estaban en todo momento informados de los pasos que debían seguir para poder completar la Fase de Confirmación. De manera similar, el coordinador de la zona rural se ocupaba de proporcionar a los participantes y a sus médicos de familia la información relativa al

METODOLOGÍA

proceso diagnóstico a medida que ésta se iba generando. Aparte de su función como nexo entre ambos equipos investigadores el doctorando, en su papel de coordinador del estudio en la zona rural, fue responsable de la introducción en la base de datos de toda la información que se iba generando en tiempo real, así como de su actualización; además de la revisión de las historias clínicas de Atención Especializada cuando la situación lo requería (en caso de ausencia en la base de datos de información esencial para el estudio).

b) Protocolo de evaluación

El protocolo de evaluación descrito a continuación fue aplicado sobre los cribados positivos y demencias previamente diagnosticadas de la población rural por el mismo equipo investigador que realizó la Fase de Confirmación en el proyecto DEMINVALL. La evaluación de los cribados positivos consistió en la realización de los aspectos que se enumeran a continuación: evaluación clínica general, evaluación neuropsicológica, evaluación funcional, analítica sanguínea y pruebas de neuroimagen. La valoración clínica se realizó de manera preferente en las consultas externas del Hospital “Río Hortega” (neurología, geriatría y psicología clínica), y en los domicilios particulares o residencias de ancianos en los casos necesarios.

La evaluación clínica general incluyó la revisión de los antecedentes familiares y personales de los participantes en la segunda fase, así como la confirmación de sus tratamientos activos. Además, se realizó una exploración física general que incluyó una exploración neurológica específica.

La evaluación neuropsicológica realizada en la fase de confirmación consistió en la aplicación del *Cambridge Examination of Mental Disorders of the Elderly* (CAMDEX)⁷⁰ en todos los casos en los que fue posible. El CAMDEX incorpora el CAMCOG (*Cambridge Cognitive Examination*), que permite la evaluación cognitiva, junto con otras herramientas estandarizadas que permiten ampliar la valoración del sujeto: MMSE³⁹, el Test mental abreviado (TMA)¹⁷⁴, la escala de demencia de Blessed²⁰³ y la escala de Hachinski (lesiones vasculares)¹¹³. Por otra parte, cuenta con instrumentos propios como la Escala orgánica (OS), la Escala de demencia multi-

METODOLOGÍA

infarto y la Escala de depresión (DS)²⁴⁶. Mediante los componentes que integran el CAMDEX es posible, por tanto, una valoración cognitiva, neuropsiquiátrica y funcional (escala de demencia de Blessed). Así pues, el CAMDEX contiene todos los elementos necesarios para el diagnóstico de la demencia y sus subtipos. Permite además del diagnóstico clínico de la demencia establecer la gravedad de la misma y la patología psiquiátrica asociada⁴¹⁷.

La valoración funcional se realizó en base a la *Rapid Disability Rating Scale-2* (RDRS-2)⁴¹⁸. La *Rapid Disability Rating Scale-2* se divide en tres partes bien diferenciadas y se valoran diversos aspectos funcionales: actividades cotidianas, grado de incapacidad y problemas especiales (síntomas neuropsiquiátricos, fundamentalmente: delirium, depresión, falta de colaboración, etc...). La escala consta de un total de 18 ítems que puntúan de 1-4 puntos. De este modo, la obtención de 18 puntos implica ausencia de discapacidad mientras que la máxima puntuación (72 puntos) indica una discapacidad importante.

Se realizó una analítica sanguínea a todos los pacientes que colaboraron, siendo en ocasiones necesario el desplazamiento por parte de una enfermera del equipo a sus domicilios. La analítica sanguínea incluyó hemograma, bioquímica con determinación adicional del perfil lipídico, vitamina B₁₂, prealbúmina, albúmina, transferrina, homocisteína, hormonas tiroideas, serología luética y determinación del genotipo APOE ε4.

Se recomendó la realización de pruebas de neuroimagen a todos los cribados positivos, ofreciéndose diversas posibilidades a criterio del equipo investigador y en función de las condiciones del paciente: TC o RM 1.5 T craneales y SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotones) con ¹²³I-FP-CIT (fluorocarboxiidofeniltropano) (DaTSCAN; GE Healthcare) en casos seleccionados de demencia asociada a parkinsonismo.

Se realizó, asimismo, una valoración de la gravedad de la demencia a través de escalas validadas de evaluación global de la demencia de uso extendido: *Clinical Dementia Rating* (CDR) y *Global Deterioration Scale* (GDS)^{247,249}.

METODOLOGÍA

Finalmente, en el contexto más amplio del estudio DEMINVALL (no se recogen resultados de estas variables en este trabajo de tesis doctoral) se evaluaron otros aspectos como la falta de conciencia de enfermedad o anosognosia, la calidad del sueño y el consumo de recursos sanitarios de los pacientes con demencia en relación con la población general anciana. La anosognosia fue evaluada mediante la aplicación de dos escalas: Escala Clínica de valoración del *Insight* (CIR)⁴¹⁹ y la “*Rating of Awareness Deficit*”⁴²⁰, previamente validadas. La calidad del sueño de los participantes fue evaluada a través del Índice de calidad de sueño en de Pittsburg (PSQI)⁴²¹ mediante la versión española validada por Royuela *et al*⁴²². El consumo de recursos sanitarios fue evaluado mediante una encuesta específica elaborada por el Instituto Nacional de Estadística (Encuesta Nacional de Salud)⁴²³. Las herramientas aplicadas en el presente estudio pueden consultarse en el *Anexo IV, apartados 4-7*.

c) *Criterios diagnósticos de demencia*

El diagnóstico fue establecido en base al consenso alcanzado por los neurólogos o la geriatra y las psicólogas clínicas. Aquellos casos dudosos fueron evaluados por el coordinador general del proyecto DEMINVALL (neurólogo). Los criterios diagnósticos empleados en el presente estudio se detallan a continuación.

Para el diagnóstico del síndrome demencial se aplicaron los criterios de la 4ª edición del *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders* (DSM-IV)³² (*véase epígrafe 1.2.2: Concepto y criterios diagnósticos del síndrome demencial*). El diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer probable o posible se basó en los criterios del *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA)⁹¹ (*Anexo I, Tabla A.I.3*). El diagnóstico de demencia asociada a enfermedad de Parkinson se realizó según los criterios de Emre⁹⁷ (*Anexo I, Tabla A.I.4*). Para el diagnóstico de demencia por Cuerpos de Lewy difusos se emplearon los Criterios de DLB Consortium⁹⁴ (*Anexo I, Tabla A.I.5*). El diagnóstico de demencia vascular se basó en criterios del *National Institute of Neurological Disorders and Stroke and The Association Internationale pour la Recherche et L'Enseignement en Neurociencias* (NINDS-AIREN)¹¹¹ (*Anexo I, Tabla A.I.9*). Para el diagnóstico de demencia tipo

METODOLOGÍA

Alzheimer asociada a enfermedad vascular se emplearon los criterios de NINCDS-ADRDA para EA posible junto a un grado significativo de leucoencefalopatía isquémica por enfermedad de pequeño vaso, infartos lacunares estratégicos o enfermedad de gran vaso en los estudios de neuroimagen y, además, con antecedente de ictus o signos neurológicos deficitarios en la exploración⁹³. El diagnóstico de demencia secundaria se reservó para aquellos casos en los que pudo hallarse una causa identificable de demencia, mientras que el término de demencia indeterminada se empleó en los casos en los que la información clínica fue insuficiente para realizar un diagnóstico etiológico.

3.6. Aspectos éticos

El presente estudio (como parte del proyecto DEMINVALL) fue aprobado por las Comisiones de Investigación y la de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario “Río Hortega”, así como por las autoridades sanitarias locales (Gerencia del Hospital Universitario Río Hortega y antigua Gerencia de Atención Primaria de Valladolid Oeste). Se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones éticas recogidas en la declaración de Helsinki y sus sucesivas actualizaciones.

A los participantes se les ofreció una hoja de información y consentimiento informado (*véase Anexo V*), siendo libres de recibir toda la información adicional y pudieron resolver todas las dudas que se plantearan en relación con la investigación. Por otra parte, el investigador les informó de la voluntariedad en la participación y de la ausencia de cambios en la atención médica en caso de no desear formar parte del estudio.

Asimismo, se ofreció el seguimiento a los pacientes con demencia no detectada y se puso en conocimiento de sus médicos de familia este diagnóstico u otros que se consideraran relevantes.

El tratamiento de los datos se desarrolló conforme a la legislación española vigente sobre protección de datos, por lo que la base de datos generada fue dada de alta en la Agencia Española de Protección de Datos. Esto implicó el respeto a la confidencialidad de los datos del paciente, siendo únicamente accesible a personal debidamente autorizado.

METODOLOGÍA

El investigador informó de forma expresa, clara e inequívoca a los participantes de la incorporación de los sus datos a un registro informático cuyo fin exclusivo es de investigación clínica.

3.7. Análisis estadístico

En la descripción de los datos se emplearon las medidas de tendencia central (media) y dispersión (desviación estándar) para variables cuantitativas y el cálculo de frecuencias y porcentajes para variables de tipo categórico. Se crearon variables binarias (si/no) para los factores de riesgo.

Los contrastes de hipótesis de homogeneidad entre grupos se realizaron mediante las pruebas de la *t* de Student para variables cuantitativas y la χ^2 de Pearson o el test exacto de Fisher para variables categóricas. El nivel de significación estadística se estableció para un valor de $p < 0,05$. Se calcularon las *Odds Ratio* crudas con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%.

La frecuencia de demencia se estableció mediante el cálculo de prevalencias de punto con el 1 de Febrero de 2009 como fecha de referencia. Se excluyeron del denominador todos los sujetos de la población inicial que no otorgaron el consentimiento para participar en el estudio o fueron ilocalizables. Se calcularon la tasa de prevalencia cruda y las prevalencias específicas por sexo y edad. Se clasificó a la población en 6 estratos etarios, que se distribuyeron de la siguiente manera: 65-69, 70-74, 75-79, 80-84, 85-89 y ≥ 90 años. Se calcularon los intervalos de confianza del 95% para proporciones asumiendo una distribución binomial.

Se calcularon tasas ajustadas por edad y por edad y sexo, tomando como referencia la población europea estándar⁴²⁴. Las ponderaciones aplicadas por rangos de edad fueron 0.363, 0.272, 0.181, 0.091 y 0.091 para los estratos de edad de 65-69, 70-74, 75-79, 80-84 y ≥ 85 años. La ponderación por sexos fue 0.5/0.5 para hombres y mujeres. El ajuste de tasas se realizó por el método directo.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 15.0.1 para plataforma Windows (Chicago, SPSS Inc, 2006).

METODOLOGÍA

Todos los datos recogidos en el estudio se incluyeron en la aplicación DEMINVALL diseñada *ad hoc* y basada en Microsoft Access 2007. La depuración de los datos relativos a cribado y clasificación diagnóstica se realizó mediante la doble introducción de datos y posterior búsqueda de no coincidentes. Se incluyeron máscaras de entrada y reglas de validación para identificar valores perdidos o datos incongruentes. El acceso a los datos está restringido al personal investigador del proyecto DEMINVALL mediante huella dactilar.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Desarrollo general del estudio

El siguiente diagrama muestra el esquema general del presente estudio:

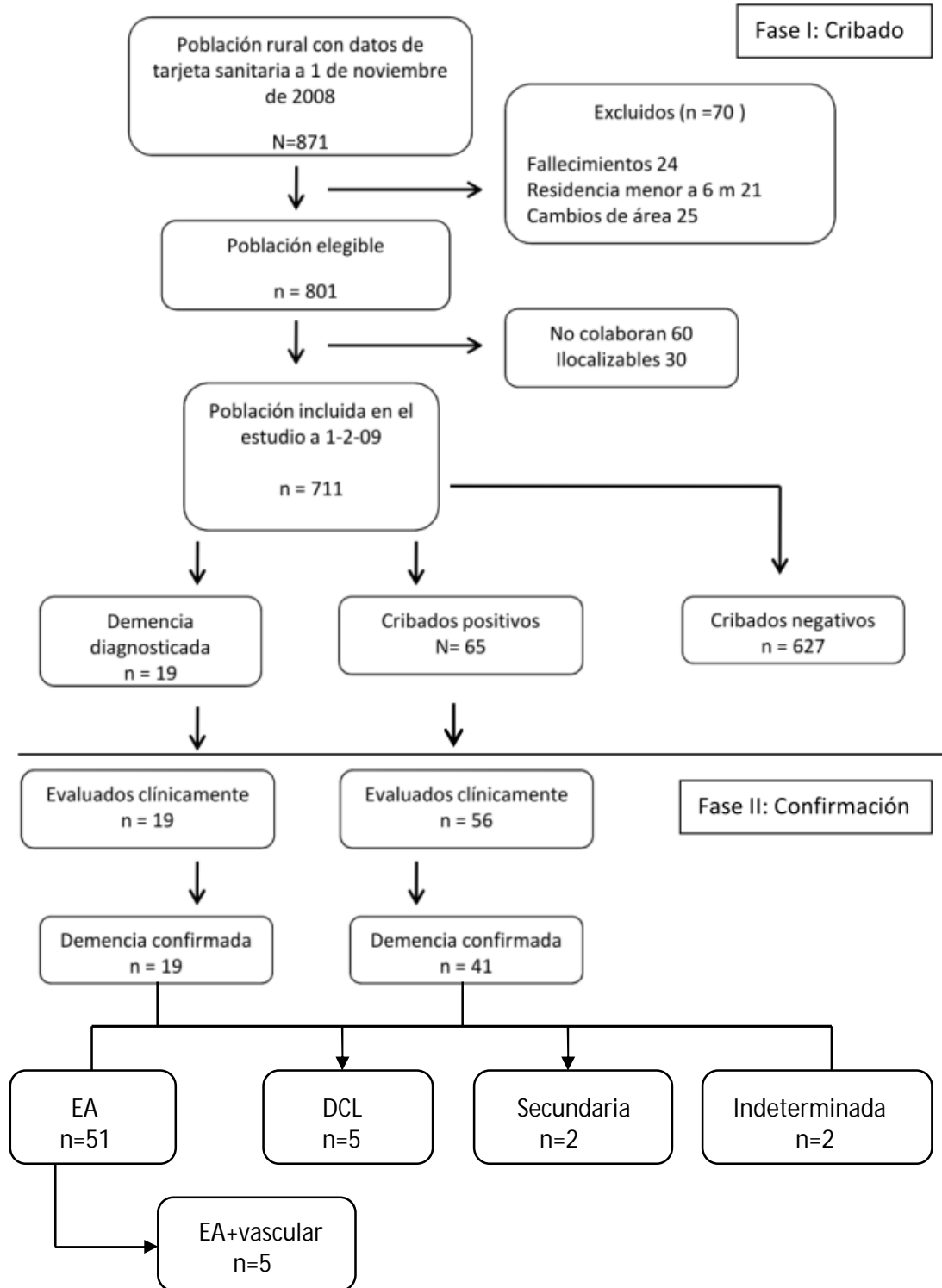


Diagrama 4.1. Esquema general del estudio

RESULTADOS

La población seleccionada a fecha de 1 de Noviembre de 2008 (correspondiente a todos los sujetos mayores de 65 años del área estudiada cuyos datos se obtuvieron de la base de datos de sus Tarjetas de identificación sanitaria-TIS-) fue de 871 sujetos. De la población inicial, 70 sujetos (8,04%) fueron excluidos por diversas razones: 24 habían fallecido antes de la fecha de prevalencia (2,75%), 21 residían en el área durante un tiempo menor a 6 meses (2,41%) y 25 habían cambiado su área de residencia (2,88%).

En la fecha de prevalencia (1 de Febrero de 2009), la población elegible se estableció en 801 sujetos. De éstos, 30 fueron ilocalizables (3,74%) y 60 no colaboraron en el estudio (7,49%), conformando un grupo de “no respondedores” de 90 sujetos (11,23%). La proporción de colaboradores en la Fase de Cribado fue de 88,76%.

El 1 de Febrero de 2009, la población incluida en el estudio fue de 711 sujetos (88,63% de la población inicialmente seleccionada), aplicándose el método de cribado de demencia que se consideró más apropiado según las condiciones de cada participante (Test de los 7 Minutos, SS-IQCODE o DQ).

Como resultado de la primera fase se obtuvieron tres grupos: cribados positivos (65 sujetos), cribados negativos (627 sujetos) y demencia diagnosticada (19 sujetos).

Durante la segunda fase fueron evaluados clínicamente 56 de los 65 cribados positivos y la totalidad de los sujetos previamente diagnosticados de demencia, confirmándose el diagnóstico en 41 de los cribados positivos evaluados (73,21%) y en los 19 pacientes previamente diagnosticados de demencia (100,00%). Se obtuvo como resultado un grupo de 60 pacientes con diagnóstico de demencia tras la Fase de Confirmación. La frecuencia de los distintos subtipos se expone en la siguiente tabla:

Tipo de demencia	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
Enfermedad de Alzheimer	46	76,68
Enfermedad de Alzheimer+ demencia vascular	5	8,33
Demencia por cuerpos de Lewy	5	8,33
Demencia secundaria	2	3,33
Demencia indeterminada	2	3,33

Tabla 4.1: Distribución de la demencia por subtipos

RESULTADOS

4.2. Características de la población inicialmente seleccionada

4.2.1. Características sociodemográficas

La población inicial seleccionada con los datos de la TIS a 1 de Noviembre de 2008 fue de 871 sujetos, cuya distribución por estratos quinquenales de edad y sexo se muestra en la **Tabla 4.2** y en la **Figura 4.1**. La media de edad del total de los sujetos fue de 77,06 años, con un rango entre 65,04 y 104,52 años. El 76% de la población seleccionada superaba los 70 años de edad. Según los datos expuestos en la **Tabla 4.2**, la población se caracterizaba por ser más numerosa en los estratos etarios iniciales (65-69 años, 70-74 años y 74-79 años), con una proporción entre ambos sexos similar en los cuatro primeros estratos. Sin embargo, existía un incremento a partir del quinto estrato a favor de las mujeres (en el estrato de mayores de 90 años se evidenció una proporción de mujeres respecto a los hombres de 3:1).

POBLACIÓN INICIAL (n=871)			
ESTRATO (1-6)	Hombre	Mujer	Total (estrato)
65-69	110	99	209
70-74	97	70	167
75-79	94	106	200
80-84	72	85	157
85-89	35	47	82
>90	14	42	56
Total	422	449	871

Tabla 4.2: Distribución de la población inicial por sexo y edad

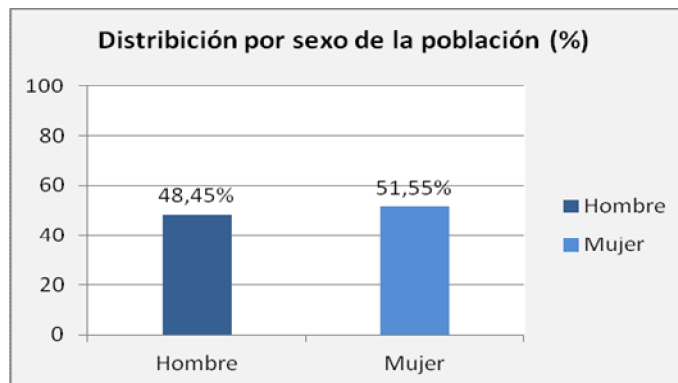


Figura 4.1: Distribución por sexo de la población

RESULTADOS

En relación a la distribución geográfica de la población y su inclusión en las distintas Zonas Básicas de Salud (ZBS), los 871 sujetos que conformaban la población seleccionada se distribuían de la siguiente manera: 562 (64,52%) en la ZBS de Zaratán y 309 (35,48%) en la ZBS de Tordesillas.

La distribución geográfica de la población inicialmente seleccionada por municipios y su relación con la población total de los mismos se detalla en la **Tabla 4.3**. En municipios como Castrodeza, Peñafior de Hornija y Velilla fueron incluidos más del 30% de su población total (34,22%, 36,99% y 36,09%, respectivamente). La proporción de la población seleccionada sobre la total fue también elevada en otras localidades como Robladillo, Wamba, Torrelobatón, Velliza, o Villán de Tordesillas (23,76%, 25,28%, 26,78% y 29,45% respectivamente). En el otro extremo se encuentra el municipio de Villanubla, cuya población inicialmente seleccionada fue del 10,72%, debido a la menor proporción de sujetos mayores de 65 años existente en relación con las demás localidades.

La selección inicial también incluyó a 36 sujetos institucionalizados (4,13%) en la única residencia de ancianos de la comarca situada en el municipio de Peñafior de Hornija.

MUNICIPIO	POBLACIÓN SELECCIONADA	POBLACIÓN TOTAL	(%)
CASTRODEZA	64	187	34,22
CIGUÑUELA	65	385	16,88
MATILLA DE LOS CAÑOS	16	103	15,53
PEÑAFIOR DE HORNIJA	135	365	36,99
ROBLADILLO	24	101	23,76
TORRELOBATÓN	139	519	26,78
VELILLA	48	133	36,09
VELLIZA	39	134	29,10
VILLÁN DE TORDESILLAS	43	146	29,45
VILLANUBLA	207	1931	10,72
WAMBA	91	360	25,28

Tabla 4.3: Distribución de la población inicial por municipios (TIS)

4.2.2 Análisis de las pérdidas en la población inicial. Grado de colaboración

Las pérdidas durante la fase de cribado fueron debidas al grupo “excluidos” (70 sujetos, un 8,04% del total) y al de “no respondedores” (90 sujetos, que suponían el 11,23%). La proporción total de pérdidas fue del 18,36%.

RESULTADOS

De la población inicial seleccionada (871 sujetos), fueron excluidos 70 (8,04%) por no cumplir los criterios de inclusión determinados para la fecha de prevalencia: 24 por fallecimiento (2,74%), 21 por residencia en el área menor a 6 meses (2,41%), y 25 por cambio de residencia (2,89%). En el grupo de excluidos se observó que un 52,90% eran mujeres y 47,10% hombres, con una media de edad de 81 años. Por otra parte, la proporción de sujetos institucionalizados en este grupo fue de 7,10%.

Las **Tablas 4.4** y **4.5** muestran la distribución por estratos de edad y sexo de las pérdidas, así como la distribución geográfica de las mismas.

EXCLUIDOS (n=70)			ILOCALIZABLES (n=30)			NO COLABORAN (n=60)		
EDAD	SEXO		EDAD	SEXO		EDAD	SEXO	
	Hombre	Mujer		Hombre	Mujer		Hombre	Mujer
65-69	5	4	65-69	3	4	65-69	11	8
70-74	7	4	70-74	4	1	70-74	2	5
75-79	9	7	75-79	1	5	75-79	5	8
80-84	4	5	80-84	3	4	80-84	4	8
85-89	5	6	85-89	1	1	85-89	3	0
>90	3	11	>90	2	1	>90	2	4

Tabla 4.4: Distribución de las pérdidas por sexo y edad

De la población elegible (801 sujetos), 60 rechazaron colaborar, y 30 fueron ilocalizables o fallecidos después de la fecha de prevalencia sin poder encontrarse un familiar próximo para aplicar el DQ.

C.S./CONSULTORIO	EXCLUIDOS (n=70)		ILOCALIZABLES (n=30)		NO COLABORAN (n=60)	
	SEXO		SEXO		SEXO	
	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
C.L. CASTRODEZA	1	5	1	2	0	0
C.L. CIGUÑUELA	5	2	1	3	3	1
C.L. MATILLA CAÑOS	0	1	0	0	0	0
C.L. PEÑAFLORES DE HORNIJA	8	9	2	1	3	1
C.L. ROBLADILLO	1	0	0	0	0	0
C.L. TORRELOBATON	1	0	2	4	5	10
C.L. VELILLA	0	2	0	0	0	0
C.L. VELLIZA	2	2	0	1	1	0
C.L. VILLAN DE TORDESILLAS	2	4	0	0	0	0
C.L. VILLANUBLA	8	9	7	5	14	15
C.L. WAMBA	5	3	1	0	1	6

Tabla 4.5: Distribución geográfica de las pérdidas

El grupo anteriormente mencionado conformaba el de “no respondedores”, integrado por 90 sujetos (11,23%), donde se observó un 45,85% de hombres frente a un 54,15% de mujeres, con una media de edad de 76,97 años. La proporción de sujetos institucionalizados entre los no respondedores fue de 4,15 %.

RESULTADOS

El grado de colaboración alcanzó el 88,76% de la población elegible y si se desglosa este dato por municipios, se observa una colaboración variable, alcanzándose el 100,00% en: Castrodeza, Matilla de los Caños, Robladillo, Velilla, Velliza, y Villán de Tordesillas. En otras localidades la colaboración osciló entre la proporción mínima del 85,99% observado en Villanubla y el 97,04% de Peñaflor de Hornija, siendo la participación en Torrelobatón y en Wamba de 89,20% y 92,31% respectivamente.

La **Tabla 4.6** compara diversas características (media de edad, proporción de mujeres e institucionalizados) entre el grupo de sujetos evaluados y el de “no respondedores”, no apreciándose diferencias significativas en las variables mencionadas de ambos grupos (los valores p resultantes fueron de 0,73; 0,54 y 0,76 para la media de edad, proporción de mujeres y proporción de institucionalizados, respectivamente).

Características	No respondedores	Evaluados	Valor p
Proporción mujeres (%)	54,40	51,10	$p=0,54$
Proporción institucionalizados (%)	4,40	3,80	$p=0,76$
Media edad (años)	76,97	76,67	$p=0,73$

Tabla 4.6: Diferencias entre sujetos evaluados y “no respondedores”

4.3. Características de la población evaluada

4.3.1. Características sociodemográficas de la población evaluada

4.3.1.1. Edad y sexo

En la fecha de prevalencia (1 de Febrero de 2009), la población evaluada estaba formada por 711 sujetos (81,64% de la población inicial). La media de edad de los pacientes evaluados fue de 76,67 años (el más joven tenía 65,04 años y el mayor, 104,52 años). La distribución estratificada en sexo y edad se muestra en la **Tabla 4.7** y en la **Figura 4.2**.

POBLACIÓN RURAL EVALUADA			
ESTRATO (1-6)	Hombre	Mujer	Total (estrato)
65-69	91	83	174
70-74	84	60	144
75-79	79	86	165
80-84	61	68	129
85-89	26	40	66
>90	7	26	33
Total	348	363	711

Tabla 4.7: Distribución de la población inicial por sexo y edad

RESULTADOS

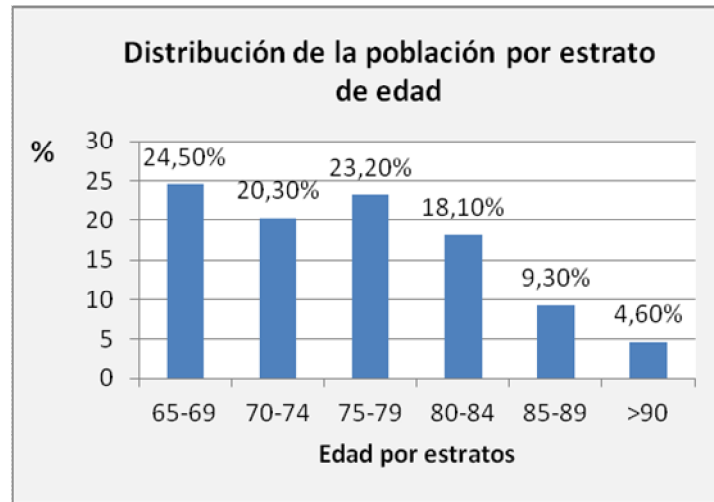


Figura 4.2: Distribución de la población evaluada por estratos de edad

A partir del estrato de mayores de 85 años se observó un descenso en el número de sujetos que componían la población evaluada, de manera que entre los 65 a 84 años de edad se encontraba el 86,10% de la población total. Existió un descenso puntual en la proporción de sujetos que formaban parte del estrato de 70-74 años (144 sujetos: 20,25% del total) en relación con el siguiente (165 sujetos: 23,20% del total).

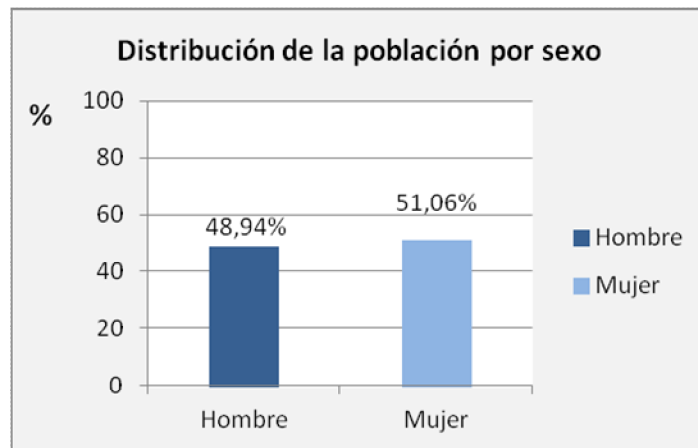


Figura 4.3: Distribución de la población evaluada por sexo

En cuanto a la distribución por sexo, se observó mayor proporción en el sexo femenino, si bien la diferencia global fue de 2,12%. Sin embargo, esta diferencia fue mucho más marcada a medida en que avanzaba la edad de la población, de manera que en los dos últimos estratos, las diferencias a favor del sexo femenino alcanzaron el 21% y el 57%.

RESULTADOS

La **Tabla 4.8** expone la estratificación de la población por sexo y edad en cada uno de los municipios estudiados.

CASTRODEZA				CIGÜÑUELA			
ESTRATO (1-6)	Hombre	Mujer	Total (estrato)	ESTRATO (1-6)	Hombre	Mujer	Total (estrato)
65-69	6	5	11	65-69	7	6	13
70-74	11	3	14	70-74	2	4	6
75-79	8	5	13	75-79	6	7	13
80-84	6	8	14	80-84	8	6	14
85-89	0	0	0	85-89	1	2	3
>90	3	1	4	>90	1	0	1
Total	34	22	56	Total	25	25	50

MATILLA DE LOS CAÑOS				PEÑAFLORES DE HORNIA			
ESTRATO (1-6)	Hombre	Mujer	Total (estrato)	ESTRATO (1-6)	Hombre	Mujer	Total (estrato)
65-69	1	1	2	65-69	9	13	22
70-74	3	3	6	70-74	10	5	15
75-79	3	0	3	75-79	10	15	25
80-84	2	0	2	80-84	7	12	19
85-89	1	0	1	85-89	5	13	18
>90	1	0	1	>90	3	9	12
Total	11	4	15	Total	44	67	111

ROBLADILLO				TORRELOBATÓN			
ESTRATO (1-6)	Hombre	Mujer	Total (estrato)	ESTRATO (1-6)	Hombre	Mujer	Total (estrato)
65-69	8	4	12	65-69	12	10	22
70-74	2	1	3	70-74	16	13	29
75-79	2	1	3	75-79	10	14	24
80-84	1	2	3	80-84	13	11	24
85-89	0	1	1	85-89	5	7	12
>90	0	1	1	>90	0	6	6
Total	13	10	23	Total	56	61	117

Tabla 4.8: Distribución de la población evaluada por estratos (sexo y edad) y municipios (I)

RESULTADOS

VELILLA				VELLIZA			
ESTRATO (1-6)	Hombre	Mujer	Total (estrato)	ESTRATO (1-6)	Hombre	Mujer	Total (estrato)
65-69	3	5	8	65-69	5	4	9
70-74	8	3	11	70-74	2	3	5
75-79	3	9	12	75-79	2	2	4
80-84	5	6	11	80-84	4	4	8
85-89	2	2	4	85-89	2	4	6
>90	0	0	0	>90	1	0	1
Total	21	25	46	Total	16	17	33

VILLÁN DE TORDESILLAS				VILLANUBLA			
ESTRATO (1-6)	Hombre	Mujer	Total (estrato)	ESTRATO (1-6)	Hombre	Mujer	Total (estrato)
65-69	5	3	8	65-69	22	18	40
70-74	4	7	11	70-74	13	12	25
75-79	5	3	8	75-79	22	25	47
80-84	1	4	5	80-84	11	10	21
85-89	2	2	4	85-89	4	7	11
>90	0	1	1	>90	0	5	5
Total	17	20	37	Total	72	77	149

WAMBA			
ESTRATO (1-6)	Hombre	Mujer	Total (estrato)
65-69	13	14	27
70-74	13	6	19
75-79	8	5	13
80-84	3	5	8
85-89	4	2	6
>90	0	2	2
Total	41	34	75

Tabla 4.8: Distribución de la población evaluada por estratos (sexo y edad) y municipios (II)

La distribución por edad y sexo analizando estas variables de manera local siguió un patrón similar al de la totalidad de la población (descenso brusco del número de sujetos a partir de los 85 años y predominio del sexo femenino a medida que avanza la edad). El patrón relacionado con la edad se observó de forma generalizada todos los municipios. Sin embargo, el predominio del sexo femenino en edades avanzadas se manifestó de manera muy significativa en municipios como Torrelobatón, Peñafior de Hornija y Villanubla (donde la proporción de mujeres mayores de 85 años oscilaba entre 72% y 75%).

En cuanto a la proporción de institucionalizados en la población evaluada, 27 sujetos (3,80%) presentaban esta condición, localizados en la única residencia de ancianos de la zona situada en el municipio de Peñafior de Hornija (Tabla 4.9).

RESULTADOS

	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
No institucionalizados	684	96,20
Institucionalizados	27	3,80
Total	711	100

Tabla 4.9: Distribución de la población en relación a su pertenencia a colectivos (institucionalizados)

4.3.1.2. Lugar de nacimiento

Todos los sujetos del estudio evaluados en la fase de cribado nacieron en España con excepción de uno, cuyo país de nacimiento fue la República de Cuba.

	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
Desconocida	1	0,14
Andalucía	2	0,28
Castilla-La Mancha	1	0,14
Castilla y León	701	98,60
Cataluña	1	0,14
Galicia	1	0,14
Madrid	3	0,42
País Vasco	1	0,14
Total	711	100

Tabla 4.10: Distribución de la población evaluada por Comunidad Autónoma de nacimiento

Si se analiza la Comunidad Autónoma de origen de los sujetos del estudio, la mayoría (98,74%) nacieron en Castilla y León o comunidades limítrofes (**Tabla 4.10**).

En relación a la localidad de nacimiento de los sujetos, se evidencia que la mayoría (655 sujetos, el 78%) nacieron en los propios municipios estudiados, mientras que la proporción aumenta si se tienen en consideración, además, la capital de provincia y los municipios limítrofes (709 sujetos, el 92%).

4.3.1.3. Estado civil y tipo de convivencia

La mayor parte de los sujetos a los que se realizó el cribado estaban casados (56,61%), frente a proporciones muy inferiores de solteros y separados o divorciados (15,04% y 0,70%; respectivamente). La proporción de viudos (26,72%) superaba ampliamente al

RESULTADOS

grupo de separados o divorciados. Cuando se analiza el estado civil por estrato, las proporciones indicadas anteriormente permanecen constantes sobre todo en los dos primeros, siendo más frecuentes los casados o solteros frente a los demás estados civiles (con mayor frecuencia de casados). Sin embargo, es a partir del tercer estrato (>75 años) cuando la proporción de viudos se incrementaba de tal manera que pasó a ser el segundo estado civil en frecuencia por detrás de los casados hasta los 85 años para, a partir de esa edad, ser el estado civil más frecuente. Los datos expuestos se muestran en la **Tabla 4.11** y en la **Figura 4.4**.

Estado civil	Frecuencia	(%)
Casado	394	56,61
Soltero	107	15,04
Separado/divorciado	5	0,70
Pareja de hecho	0	0,00
Viudo	190	26,72
Pérdidas	15	2,10
Total	696	97,9

Tabla 4.11: Distribución de la población evaluada por estado civil

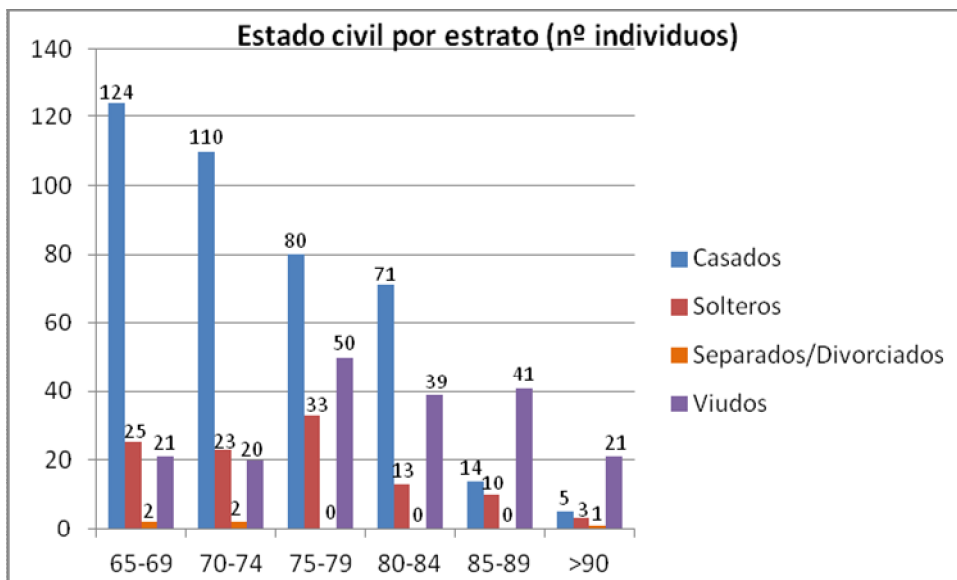


Figura 4.4: Distribución de la población evaluada por estado civil y estratos de edad

RESULTADOS

En relación al tipo de convivencia (**Tabla 4.12**), era infrecuente que los sujetos estudiados vivieran solos o institucionalizados (22,81%), de manera que la convivencia habitual era bien con sus cónyuges o parejas (43,18%), bien con hijos u otros familiares (31,56%)

Tipo de convivencia	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
Vive solo	132	18,94
Con cónyuge/pareja	301	43,18
Con hijos o familia	220	31,56
Otros (incluido rotatorio)	17	2,44
En residencia	27	3,87
Pérdidas	14	1,97
Total	697	98,03

Tabla 4.12: Distribución de la población evaluada por tipo de convivencia

En cuanto al número de integrantes de la unidad familiar (**Tabla 4.13**), lo más común eran UF formadas por dos o tres personas (65%), pero el espectro de esta variable oscilaba entre aquellos que vivían solos (19,70%) y amplias unidades familiares de hasta 7 personas (0,30%).

Personas que integran la Unidad Familiar	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
1	131	19,70
2	322	45,29
3	141	19,83
4	48	7,22
5	17	2,56
6	4	0,60
7	2	0,30
Pérdidas	46	93,53
Total	665	100

Tabla 4.13: Distribución de la población evaluada en Unidades Familiares

4.3.1.4. Grado de escolaridad, profesión y clase social

A continuación se describe el grado de escolaridad de los participantes en función de los años de escolaridad y del máximo grado académico alcanzado.

En la valoración de años de escolaridad, la media fue de 7,48 años y la mediana de 8 años. La edad media de abandono de los estudios se situó en 13,48 años (desviación típica: 2,18 años), siendo 6 años la edad mínima de abandono de los estudios y la máxima, de 30 años.

RESULTADOS

La **Tabla 4.14** muestra el Grado Académico alcanzado (desde Iltrado hasta Estudios Superiores) por la población estudiada en función del sexo y el estrato de edad correspondiente.

ESTRATO (1-6)	Iltrado		Primarios incompletos		Primarios	
	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
65-69	2	2	28	32	49	44
70-74	0	2	26	18	55	35
75-79	1	5	33	38	44	39
80-84	0	2	28	26	30	34
85-89	1	1	8	22	14	16
>90	0	1	3	12	4	9

Tabla 4.14: Distribución de la población evaluada en función del máximo grado académico obtenido (I)

ESTRATO (1-6)	Secundarios		Superiores	
	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
65-69	7	1	4	3
70-74	1	2	2	0
75-79	0	2	1	1
80-84	0	1	0	2
85-89	1	0	0	0
>90	0	0	0	0

Tabla 4.14: Distribución de la población evaluada en función del máximo grado académico obtenido (II)

La distribución de la población en función del grado académico fue la siguiente: Iltrado: 17 individuos (2,39%), Estudios Primarios incompletos: 274 individuos (38,53%), Estudios Primarios: 373 individuos (52,46%), Estudios Secundarios: 15 individuos (2,10%) y, por último, Estudios Superiores: 13 individuos (1,82%). No se recogió el grado académico en 19 individuos.

En cuanto a los datos de ocupación principal (**Tabla 4.15**) de los sujetos evaluados durante su vida profesional activa, se evidenció un predominio del trabajo en la agricultura en los hombres (36,43%) y de labores del hogar en las mujeres (34,88%). El segundo grupo de individuos más numeroso es el dedicado al sector servicios o a trabajo no especializado, aunque en menor proporción que los grupos anteriores (15,47%). La proporción total del resto de ocupaciones (directivo, profesional especializado, técnico/diplomado,

RESULTADOS

administrativo, trabajo especializado y operador de maquinaria) fue de 8,14%. En 22 individuos (3,09%) no se documentó ocupación alguna durante su vida laboral.

Ocupación principal	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)	Frecuencia por sexo	
			Varones	Mujeres
Desconocida	14	1,97	4	10
Nunca trabajó	22	3,09	0	22
Labores del hogar	248	34,88	2	246
Jefe/directivo	1	0,14	0	1
Profesional especializado	6	0,84	3	3
Técnico/diplomado	8	1,12	5	3
Administrativo	5	0,70	3	2
Sector servicios/seguridad	58	8,16	33	25
Agricultura	259	36,43	230	29
Trabajo especializado	22	3,09	18	4
Operador de maquinaria	16	2,25	15	1
Trabajo no especializado (peón)	52	7,31	35	17
Total	711	100,00	348	363

Tabla 4.15: Distribución de la población evaluada por ocupación principal (vida laboral activa)

En relación a la profesión reducida de los participantes, el 85,65% de la población pertenecía a la categoría de cuello azul (“*blue collar*”), mientras que el 2,87% pertenecería a la categoría de cuello blanco (“*white collar*”), con proporciones similares entre hombres y mujeres en ambas categorías (los hombres conformaban el 52,38% de la categoría de cuello azul y el 50,25% de la categoría de cuello blanco), mientras que el sector servicios suponía el 8,39% del total, con un balance favorable hacia los hombres: el 56,7%.

La ocupación actual documentada en la población (Tabla 4.16) reveló un predominio de jubilados sin actividad (57,12%) y dedicación a labores del hogar (35,97%).

Ocupación actual	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
Jubilado sin actividad	397	57,12
Activo en su profesión	48	6,91
Labores del hogar	250	35,97
Pérdidas	16	2,25
Total	695	97,75

Tabla 4.16: Distribución de la población evaluada por su ocupación actual

Los datos recogidos sobre la profesión desempeñada por los individuos y sus ingresos por Unidad Familiar permitió clasificarlos en clases sociales. De este modo, la mayor parte de

RESULTADOS

la población pertenecía a clases sociales baja o media-baja (93,11%), el 6,88% a las clases media o media-alta; y ningún individuo pertenecía a la clase alta (Tabla 4.17).

Clase social	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
Baja	216	30,99
Media baja	433	62,12
Media	42	6,02
Media alta	6	0,86
Pérdidas	14	1,97
Total	697	98,03

Tabla 4.17: Distribución de la población evaluada en relación a su Clase Social

4.3.2. Características clínicas de la población evaluada

A continuación se analizan las características clínicas de la población evaluada que incluyen: estado de salud percibido, antecedentes médicos, hábitos tóxicos y, finalmente, el ejercicio físico realizado de manera habitual por los participantes.

4.3.2.1. Estado de salud percibido

La autopercepción de los sujetos evaluados en relación al estado de su salud (Tabla 4.18) fue evaluada a través del cuestionario estructurado y se observó que 383 sujetos (56,16%) consideraban que su salud era buena o muy buena frente a aquellos que la consideraban mala o muy mala (61 sujetos: 8,94%). Por otra parte, 238 sujetos (34,9%) definieron su estado subjetivo de salud como “regular”.

Estado subjetivo de salud	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
Muy malo	15	2,20
Malo	46	6,74
Regular	238	34,90
Bueno	338	49,56
Muy bueno	45	6,60
Pérdidas	29	4,08
Total	682	95,92

Tabla 4.18: Distribución de la población evaluada en función de su estado subjetivo de salud

RESULTADOS

4.3.2.2. Antecedentes médicos

En la **Tabla 4.19** se exponen los valores de las variables estudiadas en los sujetos de la población evaluada. En los casos necesarios se incluye el número de sujetos en los que no fue posible recoger información de la variable analizada como “pérdidas”.

VARIABLE	Media	Desviación típica
Edad de la madre al nacer	30 años	6,4 años
Pérdidas	286	
IMC	28,33 Kg/m ²	4,43 Kg/m ²
Pérdidas	47	
VARIABLE	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
AF Demencia	79	11,12
AP TCE	55	7,74
AP HTA	400	56,25
Total evaluados	686	96,47
Pérdidas	25	3,52
AP DM	117	16,45
AP Cardiopatía isquémica	77	10,83
AP Ictus	39	5,48
AP Depresión	92	12,94

Tabla 4.19: Variables clínicas evaluadas en la población

El Índice de Masa Corporal medio de la población evaluada fue de 28,33 Kg/m², correspondiente al rango de “sobrepeso” (25-29,9 Kg/m²). Las otras enfermedades o factores de riesgo evaluadas en esta fase revelaron una elevada proporción de pacientes hipertensos (40,22%), junto con proporciones menores de diabéticos (16,45%), cardiopatas (10,83%) o con patología vascular cerebral (ictus: 5,48%). Los antecedentes personales de depresión o TCE con pérdida de conciencia se observaron en un 12,94% y 7,74% de la población, respectivamente. Finalmente, antecedentes familiares de demencia en familiares de primer grado fueron observados en el 11,12% de la población.

4.3.2.3. Hábitos tóxicos

La proporción de fumadores activos evaluados en la primera fase fue de 11,11%. Sin embargo, si este dato se compara con los sujetos que han fumado alguna vez (fumadores activos y exfumadores), dicha proporción aumenta hasta un 36,56%. La **Tabla 4.20** muestra detalles del consumo de tabaco, así como los periodos de abandono del hábito por parte de

RESULTADOS

los participantes. De este modo, se observa que la proporción de exfumadores alcanzaba el 25,45% de la población total, presentándose en el 17,86% una abstinencia de más de 10 años. Finalmente, la proporción de sujetos que nunca había fumado fue de 61,60% de la población, mientras que el extremo de los fumadores de más de 20 cigarrillos/día, se observó en el 1,69% de la población.

	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
Dato no recogido	13	1,83
<10 años sin fumar	54	7,59
>10 años sin fumar	49	6,89
>20 años sin fumar	43	6,05
>30 años sin fumar	35	4,92
Fuma >20/día	12	1,69
Fuma 0-10/día	44	6,19
Fuma 10-20/día	23	3,23
Nunca ha fumado	438	61,60
Total	711	100

Tabla 4.20: Distribución del hábito tabáquico en la población

En relación al consumo de alcohol (Tabla 4.21), la mayor parte de la población no era consumidora habitual (74,57%), y entre los bebedores activos, se observó un consumo diario medio de 1,6 Unidades de Bebida Estándar (UBE) con una desviación típica de 1,44 UBE.

ENOLISMO		
	Media	Desviación típica
UBE en bebedores activos	1,6	1,44
Abstemios/Bebedores activos	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
Abstemios	519	74,57
Bebedores activos	177	25,43
Total evaluados	696	98,17

Tabla 4.21: Distribución del hábito enólico en la población

4.3.2.3. Ejercicio físico

El número de sujetos que realizaban ejercicio físico de forma habitual fue de 563 (79,19%), frente una proporción de 20,81% de individuos con hábito sedentario. De los sujetos que realizaban ejercicio físico habitual, 417 (58,66%) practicaban una actividad

RESULTADOS

física de intensidad moderada o intensa, frente a los 146 participantes (20,53%) que practicaban una actividad física de intensidad baja. La **Tabla 4.22** muestra la distribución de la población evaluada en función de la realización de ejercicio físico habitual.

	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
Sedentario	148	20,81
Actividad baja	146	20,53
Actividad moderada	356	50,08
Actividad intensa	61	8,58
Total	711	100,00

Tabla 4.22: Distribución de la población en función de la actividad física habitual

4.4. Descripción del método de cribado aplicado.

El método de cribado que se aplicó de forma predominante fue el T7M (94,10%), mientras que la aplicación del SS-IQCODE y el DQ se limitó al 3,20% de los participantes. Existía un diagnóstico ya conocido de demencia en un 2,60% de la población. La distribución del método de cribado según su aplicación sobre la población se expone en la **Tabla 4.23**.

Test de cribado	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
Test de los 7 Minutos	669	94,10
SS-IQCODE	12	1,70
DQ	11	1,50
Demencia diagnosticada	19	2,60
Total	711	100,00

Tabla 4.23: Distribución del método de cribado

4.5. Prevalencia de la demencia y sus subtipos

4.5.1. Prevalencia cruda de demencia y sus subtipos

Tras la aplicación de los criterios diagnósticos sobre los sujetos estudiados en la Fase de Confirmación, se detectaron 60 casos de demencia por cualquier causa (a la que en lo sucesivo se denominará “demencia global”). Del total de sujetos con demencia confirmada, 13 fueron hombres (21,66%) y 47 mujeres (78,33%). La prevalencia global de demencia en la población estudiada fue de 8,40% (IC 95%: 6,40-10,50). El subtipo más frecuente fue la Enfermedad de Alzheimer, que incluye EA con lesiones vasculares asociadas (85,01%),

RESULTADOS

afectando a 9 hombres (17,64%) y a 42 mujeres (82,35%), con una prevalencia global de 7,20% (IC 95%: 5,28-9,07). De los 51 casos de EA, 5 casos (8,33%), fueron debidos a Enfermedad de Alzheimer con enfermedad vascular asociada. En relación a los demás subtipos, 5 casos (8,33%) cumplieron criterios diagnósticos de demencia por Cuerpos de Lewy, mientras que una minoría de las demencias diagnosticadas (2 casos: 3,33%) fueron debidas a demencias secundarias (lesiones metastásicas cerebrales en un caso y por la concomitancia de alcohol y traumatismos craneoencefálicos en el otro). Por último, se observó que en 2 casos (3,33%), la demencia presentada fue indeterminada, al no cumplirse ninguno de los criterios diagnósticos establecidos para los distintos subtipos y no ser posible precisar el origen. La distribución en función de los subtipos más frecuentes de demencia puede observarse en la **Figura 4.5**. Destaca la ausencia de DV y de PDD, mientras que las demencias secundarias o indeterminadas, que suponen un 6,66% de la población han sido incluidas en el grupo de “Otras demencias”.

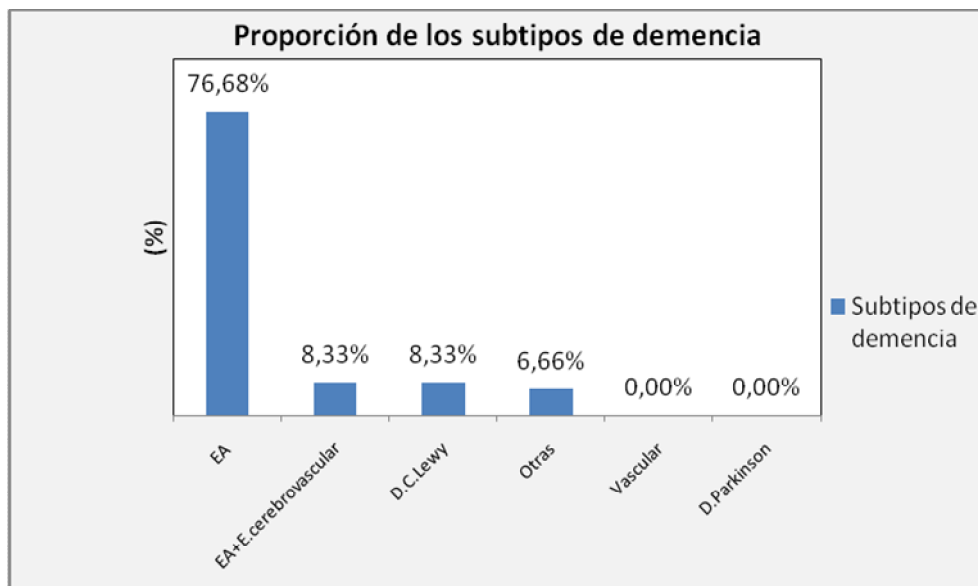


Figura 4.5: Proporción de los distintos subtipos de demencia en la población

4.5.2. Prevalencias de la demencia específicas por edad y sexo

Los casos de demencia global, si son analizados por estratos de edad (véase **Tabla 4.24**), presentaron un incremento progresivo a medida que aumentaba la misma, de manera que alcanzaron su número máximo en el estrato de >90 años, con 15 casos (25,00%). La prevalencia por edades también mostró, en general, un patrón de aumento paralelo a la edad, alcanzando su pico máximo en mayores de 90 años (45,50%). En este contexto, se

RESULTADOS

observó un descenso puntual de la prevalencia en el rango de 80-84 años con relación al estrato anterior (7,80% frente a 9,10%). Este descenso de la prevalencia precedía a un incremento exponencial en estratos sucesivos hasta el valor máximo anteriormente comentado, en mayores de 90 años. La **Figura 4.6** muestra la prevalencia de la demencia global por estratos (sexo y edad).

PREVALENCIA DE LA DEMENCIA GLOBAL POR ESTRATOS DE SEXO Y EDAD					
EDAD	Población total	Demencia (n)	P Total	P Hombres	P Mujeres
65-69	174	3	1,70% (0,00-3,70)	1,10% (0,00-3,20)	2,40% (0,00-5,7)
70-74	144	4	2,80% (0,10-5,50)	1,20% (0,00-3,50)	5,00% (0,00-10,50)
75-79	165	15	9,10% (4,70-13,50)	5,10% (0,00-9,90)	12,80% (5,70-19,80)
80-84	129	10	7,80% (3,10-12,40)	6,60% (0,30-12,80)	8,80% (2,10-15,60)
85-89	66	13	19,70%(10,10-29,30)	3,80% (0,00-11,20)	30,00% (15,80-44,20)
>90	33	15	45,50% (28,50-62,40)	28,60% (0,00-62,00)	50,00% (30,80-69,20)
TOTAL	711	60	8,40% (6,40-10,50)	3,70% (1,70-5,70)	12,90% (9,50-16,40)

P:Prevalencia
n: Sujetos con demencia por estrato (número de habitantes)

Tabla 4.24: Distribución por sexo y edad de los casos de demencia global

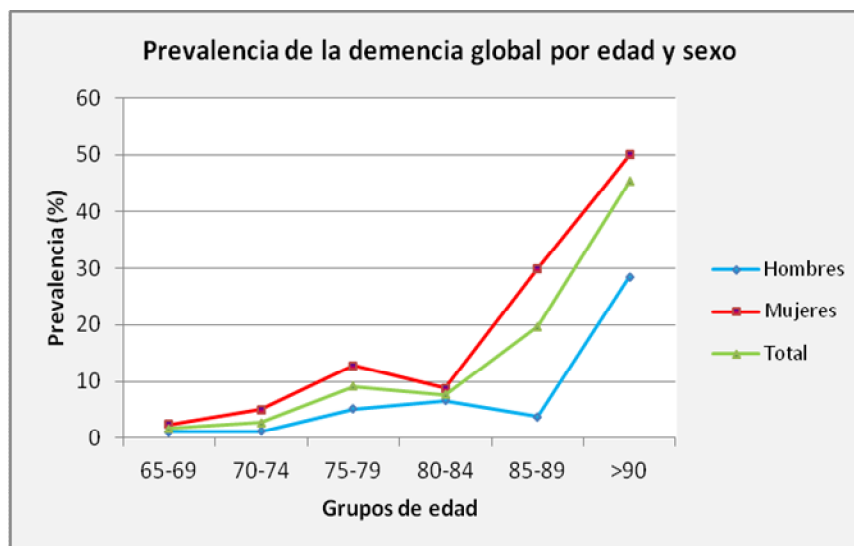


Figura 4.6: Prevalencia de la demencia global por estratos (edad y sexo)

En relación al subtipo más frecuente, la EA (véase **Tabla 4.25**), pudo observarse un incremento del número de casos paralelo al aumento de la edad (sobre todo en edades

RESULTADOS

superiores a los 75 años, donde se agrupaban el 90% de los casos de EA: 46 de los 51 casos confirmados). La prevalencia de la EA aumentaba en relación con la edad hasta el estrato de 80-84 años, desde donde, tras un ligero descenso puntual con respecto al anterior (6,20% frente a 7,88%) se incrementaba exponencialmente hasta sus valores máximos en mayores de 90 años: 42,42%. La **Figura 4.7** muestra la distribución por estratos de sexo y edad de los casos de EA (incluye EA con lesiones vasculares asociadas).

PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER POR ESTRATOS DE SEXO Y EDAD					
EDAD	Población total	EA (n)	P Total	P Hombres	P Mujeres
65-69	174	2	1,15% (0,00-2,73)	1,10% (0-3,24)	1,20% (0,00-3,55)
70-74	144	3	2,08% (0,00-4,42)	0,00	5,00% (0,00-10,5)
75-79	165	13	7,88% (3,77-11,99)	3,80% (0,00-8,01%)	11,63% (4,85-18,40)
80-84	129	8	6,20% (2,04-10,36)	4,92% (0,00-10,34)	7,35% (1,15-13,56)
85-89	66	11	16,67% (7,68-25,66)	3,85% (0,00-11,24)	25,00% (11,58-38,42)
>90	33	14	42,42% (25,56-59,29)	14,29% (0,00-40,21%)	50,00% (30,80-69,20)
TOTAL	711	51	7,17% (5,28-9,07)	2,59 % (0,92-4,25)	11,57% (8,28-14,86)

P:Prevalencia
EA (n): Sujetos con Enfermedad de Alzheimer por estrato (nº habitantes)

Tabla 4.25: Distribución por sexo y edad de los casos de EA (incluye EA con enfermedad cerebrovascular asociada)

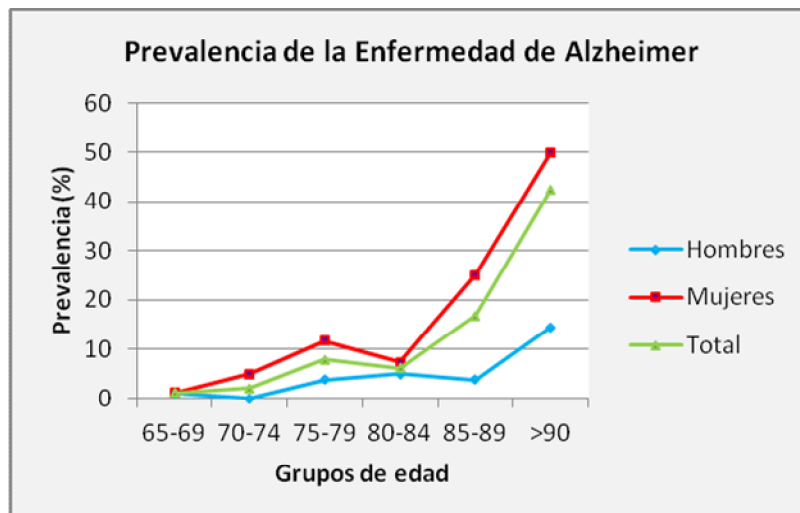


Figura 4.7: Prevalencia de la EA (incluye EA con enfermedad cerebrovascular asociada) por estratos (edad y sexo)

RESULTADOS

La **Tabla 4.26** muestra las prevalencias crudas específicas de demencia global y EA por estratos de edad y sexo, junto la distribución de casos de demencia en la población evaluada. La información relativa a EA también incluye los casos de EA con enfermedad cerebrovascular asociada.

Cuando se analizaron los datos por estratos de edad y sexo, se observaron los resultados que se detallan a continuación (véanse también las **Tablas 4.24-4.25** y las **Figuras 4.6-4.7**).

En el caso de la demencia global en los hombres, los casos de demencia se incrementaban con la edad hasta un pico máximo de 4 casos en los estratos de 75-79 y 80-84 años, respectivamente. La prevalencia presentó asimismo un incremento progresivo hasta el estrato de los 85-89 años, donde se producía un descenso puntual (3,80%) previo a un incremento exponencial hasta su valor máximo de 28,60% en sujetos mayores de 90 años. La demencia tipo Alzheimer en hombres aumentaba hasta su valor máximo de 3 casos en los estratos de 75-79 y 80-84 años respectivamente. La prevalencia de la EA se incrementaba de manera progresiva hasta el estrato de los 85-89 años, donde se evidenció un decremento (3,85%) previo a un aumento exponencial hasta su valor máximo de 14,29% en sujetos mayores de 90 años.

La demencia global en mujeres alcanzaba valores máximos en los estratos de 75-79 años, 85-89 años y >90 años, con 11, 12 y 13 casos respectivamente. La prevalencia presentaba un incremento progresivo hasta el estrato de los 80-84 años, donde se producía un descenso respecto al estrato anterior (8,80% frente a 12,80%) previo a un incremento exponencial hasta su valor máximo de 50% en sujetos mayores de 90 años. La demencia tipo Alzheimer en mujeres se incrementaba de forma paralela a la demencia global presentando valores máximos en los estratos de 75-79 años, 85-89 años y >90 años, con 10, 10 y 13 casos respectivamente. La prevalencia de la EA se incrementaba de manera progresiva hasta el estrato de los 80-84 años, donde se evidenció un descenso respecto al estrato de 75-79 años (7,35% frente a 11,63%) previo a un aumento exponencial hasta su valor máximo de 50% en mayores de 90 años.

4.5.3. Prevalencias de la demencia ajustadas a la población europea estándar

El ajuste de la prevalencia por método directo a la ESP (“*European Standard Population*”) permitió la obtención de los resultados que se muestran en la **Tabla 4.27**.

Puede observarse que la estimación de prevalencia global de la demencia ajustada por edad fue de 6,30% (IC 95%: 4,50%-8,10%). En el caso de los varones, la prevalencia ajustada por edad fue de 3,10% (IC 95%: 1,30%-4,90%), mientras que en el caso de las mujeres fue de 8,80%, (IC 95%: 5,90%-11,70%). La prevalencia de la demencia global ajustada por edad y sexo en la población estudiada fue de 5,90% (IC 95%: 4,20%-7,60%).

La prevalencia ajustada por edad de EA (incluyendo EA con enfermedad vascular asociada) obtenida fue de 5,30% en ambos sexos (IC 95%: 3,70%-6,90%). En los hombres, la prevalencia de la EA ajustada por edad fue de 2,10% (IC 95%: 0,60%-3,60%), mientras que en mujeres fue de 7,70%, (IC 95%: 5,00%-10,40%). La prevalencia de la demencia tipo Alzheimer (incluyendo EA con enfermedad cerebrovascular asociada) ajustada por edad y sexo en la población estudiada fue de 4,90%, (IC 95%: 3,30%-6,50%).

4.6. Características de la población con diagnóstico de demencia

A continuación se detallan los hallazgos más significativos en el grupo de 60 individuos diagnosticados de demencia. En la **Tabla 4.26** puede observarse la distribución por sexo y edad de los casos de demencia global.

4.6.1. Características sociodemográficas de los sujetos con demencia

4.6.1.1. Edad y sexo

La media de edad de los pacientes con demencia fue de 83,92 años con una desviación típica de $\pm 8,11$ años y un rango comprendido entre 66,71 y 100,41 años. La distribución de los casos de demencia por sexo fue la siguiente: 13 hombres (21,66%) y 47 mujeres (78,34%).

RESULTADOS

GRUPO DE EDAD	DEMENCIA			ENFERMEDAD DE ALZHEIMER		
	Población	Casos	Prevalencia % (IC 95%)	Población	Casos	Prevalencia % (IC 95%)
HOMBRES						
65-69	91	1	1,10% (0,00-3,20)	91	1	1,10% (0,00-3,24)
70-74	84	1	1,20% (0,00-3,50)	84	0	0,00%
75-79	79	4	5,10% (0,00-9,90%)	79	3	3,80% (0,00-8,01%)
80-84	61	4	6,60% (0,30-12,80)	61	3	4,92% (0,00-10,34)
85-89	26	1	3,80% (0,00-11,20)	26	1	3,85% (0,00-11,24)
>90	7	2	28,60% (0,00-62,00)	7	1	14,29% (0,00-40,21%)
TOTAL	348	13	3,70% (1,70-5,70)	348	9	2,59% (0,92-4,25)
MUJERES						
65-69	83	2	2,40% (0-5,70)	83	1	1,20% (0,00-3,55)
70-74	60	3	5,00% (0,00-10,50)	60	3	5,00% (0,00-10,5)
75-79	86	11	12,80% (5,70-19,80)	86	10	11,63% (4,85-18,40)
80-84	68	6	8,80% (2,10-15,60)	68	5	7,35% (1,15-13,56)
85-89	40	12	30,00% (15,80-44,20)	40	10	25,00% (11,58-38,42)
>90	26	13	50,00% (30,80-69,20)	26	13	50,00% (30,80-69,20)
TOTAL	363	48	12,90% (9,50-16,40)	363	42	11,57% (8,28-14,56)
HOMBRES Y MUJERES						
65-69	174	3	1,70% (0,00-3,70)	174	2	1,15% (0,00-2,73)
70-74	144	4	2,80% (0,10-5,50)	144	3	2,08% (0,00-4,42)
75-79	165	15	9,10% (4,70-13,50)	165	13	7,88% (3,77-11,99)
80-84	129	10	7,80% (3,10-12,40)	129	8	6,20% (2,04-10,36)
85-89	66	13	19,70% (10,10-29,30)	66	11	16,67% (7,68-25,66)
>90	33	15	45,50% (28,50-62,40)	33	14	42,42% (25,56-59,29)
TOTAL	711	60	8,40% (6,40%-10,50)	711	51	7,20% (5,28-9,07)

*La información relativa a EA incluye además los casos de EA con enfermedad cerebrovascular asociada

Tabla 4.26: Prevalencia cruda de la demencia global y EA en la población. Distribución de los casos de demencia global y EA por estratos (sexo y edad)

RESULTADOS

DEMENCIA GLOBAL

	PREVALENCIA CRUDA	PREVALENCIA AJUSTADA POR EDAD	PREVALENCIA AJUSTADA POR EDAD Y SEXO
	Prevalencia de punto	Prevalencia, % (IC 95%)	Prevalencia, % (IC 95%)
Hombres	13/348	3,70% (1,70-5,70)	3,10% (1,30-4,90%)
Mujeres	47/363	12,90% (9,50-16,40)	8,80% (5,90-11,70)
Ambos	60/711	8,40%(6,40%-10,50)	6,30% (4,50-8,10)

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

	PREVALENCIA CRUDA	PREVALENCIA AJUSTADA POR EDAD	PREVALENCIA AJUSTADA POR EDAD Y SEXO
	Prevalencia de punto	Prevalencia, % (IC 95%)	Prevalencia, % (IC 95%)
Hombres	9/348	2,59% (0,92-4,25)	2,10 (0,60-3,60)
Mujeres	42/363	11,57% (8,28-14,56)	7,70 (5,00-10,40)
Ambos	51/711	7,20% (5,28-9,07)	5,30 (3,70-6,90)

Tabla 4.26: Prevalencia ajustada de la demencia global y EA en la población (incluye EA asociada a enfermedad cerebrovascular)

RESULTADOS

La distribución de los sujetos con diagnóstico de demencia global por estratos de edad (65-69 años, 70-74 años, 75-79 años, 80-84 años, 85-89 años y >90 años) fue de 3, 4, 15, 10, 13 y 15 sujetos respectivamente. La distribución de los 13 casos de demencia global en el estrato de los hombres fue de 1, 1, 4, 4, 1 y 2 sujetos para los estratos de edad de 65-69 años, 70-74 años, 75-79 años, 80-84 años, 85-89 años y >90 años, respectivamente. Asimismo, la distribución de los 47 casos de demencia global en el estrato de las mujeres fue de 2, 3, 11, 6, 13 y 15 sujetos para los estratos de edad de 65-69 años, 70-74 años, 75-79 años, 80-84 años, 85-89 años y >90 años; respectivamente (véase **Tabla 4.26**).

4.6.1.2. Estado civil y tipo de convivencia

En relación al estado civil de los sujetos con diagnóstico de demencia en la serie evaluada, cabe destacar la viudedad como el más frecuente (50,89%), seguido de casados, solteros y una mínima proporción de separados o divorciados. La pérdida de información de esta variable fue de 3 casos (5%).

El 59,64 % de los sujetos con diagnóstico de demencia convivían con familia (ya fuese cónyuge, hijos u otros familiares). Frecuentemente (73%), la convivencia se producía en unidades familiares de 2-4 personas. El número total de sujetos institucionalizados con demencia fue de 16, lo que suponía un 28% del grupo de sujetos con demencia global. Las pérdidas de información relativas al tipo de convivencia y al número de convivientes en la unidad familiar son de 3 y 23 sujetos (5% y 33,8%), respectivamente. En la **Tabla 4.28** se detalla la información relativa al estado civil y tipo de convivencia de los sujetos con diagnóstico de demencia en la población evaluada.

	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
ESTADO CIVIL		
Casado	15	26,31
Soltero	11	19,30
Separado o divorciado	2	3,50
Viudo	29	50,89
TIPO DE CONVIVENCIA		
Vive solo	7	12,29
Con cónyuge	10	17,54
Con hijos o familia	22	38,60
Otros (incluido rotatorio)	2	3,50
En residencia (Institucionalizado)	16	28,07

Tabla 4.28: Estado civil y tipo de convivencia de los sujetos con diagnóstico de demencia (I)

RESULTADOS

	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
UNIDAD FAMILIAR		
1	6	16,22
2	17	45,94
3	5	13,52
4	5	13,52
5	1	2,70
6	2	5,40
7	1	2,70

Tabla 4.28: Estado civil y tipo de convivencia de los sujetos con diagnóstico de demencia (II)

4.6.1.3. Grado de escolaridad, profesión y clase social

Las características sociodemográficas evaluadas en los sujetos con demencia fueron: grado académico, profesión, ocupación actual y clase social. La gran mayoría de los casos de demencia no tenían estudios formales (96,30%), entre los cuales, el 11,12% eran iletrados frente a una pequeña proporción con estudios secundarios o superiores (3,70%); quedando establecida la media de años de escolaridad en 7,13 años. La media de edad de abandono de los estudios era de 13,17 años (desviación típica: $\pm 1,94$ años). Las edades mínima y máxima de abandono de los estudios registradas en el grupo de casos fueron de 7 y 16 años respectivamente. Las pérdidas de información en cuanto a grado académico y grado de escolaridad fueron de 6 y 16 sujetos respectivamente (10,00% y 26,60%).

Las profesiones desempeñadas por los sujetos con demencia durante su vida laboral activa estaban en su mayoría relacionadas con las tareas del hogar (28 individuos, 46,66%) y la agricultura (15 sujetos, 25%). Los 11 sujetos restantes (18,32%) pertenecían al sector servicios/seguridad, trabajo no especializado/peones o al grupo de técnicos/diplomados. El perfil profesional mayoritario de los casos de demencia (profesión reducida) fue el “cuello azul” (85,71%), cuya distribución por profesiones fue la siguiente: ama de casa: 28 sujetos (46,60%) y trabajo no especializado: 5 sujetos (8,30%). Únicamente 2 sujetos pertenecían a la categoría de “cuello blanco” (técnicos/diplomados: 3,3%), mientras que el sector servicios venía representado por 4 individuos (6,6%). La ocupación actual de los sujetos con diagnóstico de demencia fue en su mayoría “jubilado sin actividad”, siendo 44 individuos los integrantes de este grupo (78,57%). Por otra parte, 11 individuos (19,64%) se dedicaban a tareas del hogar.

RESULTADOS

Las clases sociales mayoritarias entre los casos de demencia fueron baja o media baja (96,43%); frente a la clase social media, representada por 2 individuos (3,57%).

No se obtuvo información relativa a profesión, ocupación actual, y clase social en 4 pacientes (6,66%). En la serie evaluada, se encontraron 2 sujetos (3,33%) que nunca habían trabajado.

La **Tabla 4.29** muestra los datos relativos al grado de escolaridad, profesión (vida laboral activa y ocupación actual), y a la clase social de los sujetos de la serie con diagnóstico de demencia.

	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
GRADO ACADÉMICO		
Iletrado	6	11,12
Primarios incompletos	24	44,44
Primarios	22	40,74
Secundarios o más	2	3,70
PROFESIÓN		
Agricultura	15	25
Ama de casa	28	46,66
Nunca trabajó	2	3,33
Sector servicios/seguridad	4	6,66
Técnicos/Diplomados	2	3,33
Trabajo no especializado/peón	5	8,33
PROFESIÓN REDUCIDA		
Cuello blanco	2	3,57
Cuello azul	48	85,71
Servicios	4	7,15
Nunca trabajó	2	3,57
OCUPACIÓN		
Jubilado sin actividad	44	78,57
Tareas del hogar	11	19,64
Activo en su profesión	1	1,79
CLASE SOCIAL		
Baja	26	46,43
Media baja	28	50
Media	2	3,57

Tabla 4.29: Grado de escolaridad, profesión y clase social de los sujetos con diagnóstico de demencia

RESULTADOS

4.6.1.4. Distribución geográfica de los casos de demencia en la zona de estudio

Si se analiza la distribución geográfica de la demencia en el área estudiada se obtienen los resultados que se exponen en la **Tabla 4.30**, donde puede observarse la población mayor de 64 años por municipio, los casos de demencia en cada uno de ellos y, finalmente, la prevalencia de demencia por municipio (proporción de casos de demencia entre la población mayor de 64 años). En los municipios de Peñaflor de Hornija, Villanubla y Ciguñuela se detectaron las cifras más altas de prevalencia de la zona (19,82%, 11,41% y 8%, respectivamente). Los demás municipios presentaron unas cifras de prevalencia intermedias y no se encontró ningún caso de demencia en los municipios de Matilla de los Caños y Velilla.

MUNICIPIO	POBLACIÓN > 64 AÑOS	CASOS DE DEMENCIA	PREVALENCIA (%)
CASTRODEZA	55	1	1,82
CIGUÑUELA	50	4	8,00
MATILLA DE LOS CAÑOS	15	0	0,00
PEÑAFLO DE HORNIJA	111	22	19,82
ROBLADILLO	23	1	4,35
TORRELOBATÓN	117	6	5,13
VELILLA	46	0	0,00
VELLIZA	33	5	1,15
VILLÁN DE TORDESILLAS	37	2	5,41
VILLANUBLA	149	17	11,41
WAMBA	75	2	2,57
TOTAL	711	60	

Tabla 4.30: Distribución geográfica de los casos de demencia en la zona de estudio

Las **Tablas 4.31** y **4.32** muestran la distribución geográfica (por municipios) de los casos de demencia en función de los estratos de edad y sexo. En el municipio de Peñaflor de Hornija se localizaba la única residencia de ancianos de la zona, de modo que en dicha localidad destaca un elevado número de casos (22 del total de 60), con predominio del sexo femenino (20 de los 22 casos son mujeres) y la mayor prevalencia del área (19,82%).

RESULTADOS

MUNICIPIO	EDAD					
	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	>90
CASTRODEZA	0	0	0	1	0	0
CIGUÑUELA	0	0	2	2	0	0
MATILLA DE LOS CAÑOS	0	0	0	0	0	0
PEÑAFLORES DE HORNIJA	0	1	5	3	7	6
ROBLADILLO	0	0	0	0	0	1
TORRELOBATÓN	0	1	2	0	1	2
VELILLA	0	0	0	0	0	0
VELLIZA	0	0	0	3	1	1
VILLÁN DE TORDESILLAS	0	1	0	0	1	0
VILLANUBLA	3	1	6	0	3	4
WAMBA	0	0	0	1	0	1

Tabla 4.31: Distribución geográfica de los casos de demencia por estrato etario

MUNICIPIO	SEXO	
	HOMBRES	MUJERES
CASTRODEZA	1	0
CIGUÑUELA	1	3
MATILLA DE LOS CAÑOS	0	0
PEÑAFLORES DE HORNIJA	2	20
ROBLADILLO	0	1
TORRELOBATÓN	1	5
VELILLA	0	0
VELLIZA	3	2
VILLÁN DE TORDESILLAS	1	1
VILLANUBLA	4	13
WAMBA	0	2

Tabla 4.32: Distribución geográfica de los casos de demencia por sexo

4.6.2. Gravedad de la demencia

El resultado de aplicar las escalas globales CDR y GDS para determinar la gravedad de la demencia sobre los sujetos con diagnóstico de demencia global puede observarse en las **Tablas 4.33 y 4.34** En ellas se muestra la distribución de los sujetos según dichas escalas.

RESULTADOS

CDR	Hombre	Mujer	TOTAL	
	n	n	n	(%)
1	5	14	19	31,66
2	4	13	17	28,34
3	4	20	24	40,00

Tabla 4.33: Distribución de los sujetos con demencia según la CDR

GDS	Hombre	Mujer	TOTAL	
	n	n	n	(%)
4	5	15	20	33,33
5	4	10	14	23,33
6	4	15	19	31,66
7	0	7	7	11,66

Tabla 4.34: Distribución de los sujetos con demencia según la GDS

Según la escala *Clinical Dementia Rating* (CDR), 19 sujetos (31,66%) presentaron demencia leve (CDR=1), en 17 sujetos (28,34%) se obtuvo como resultado demencia moderada (CDR=2), mientras que en los 24 restantes (40%) la demencia que se detectó era grave (CDR=3). Cabe destacar, según la escala CDR, una distribución mayoritariamente femenina de los casos de demencia grave (Figura 4.8).

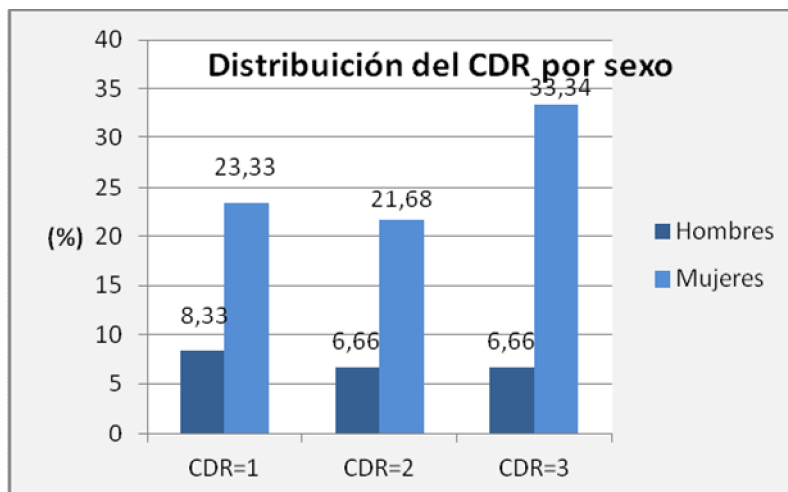


Figura 4.8: Distribución de los sujetos con demencia según la CDR y sexo

La escala *Global Deterioration Staging* (GDS) clasifica a los sujetos diagnosticados de demencia de la población de estudio en los siguientes estadios de gravedad: demencia leve (GDS=4), demencia moderada (GDS=5), demencia moderada-avanzada (GDS=6) y demencia grave (GDS =7). La distribución respectiva en la población objeto de estudio fue como se describe a continuación como: GDS=4, 20 sujetos (33,33%); GDS=5, 14 sujetos (23,33%); GDS=6, 19 sujetos (31,66%) y GDS =7, 7 sujetos (11,66%). En el caso de la

RESULTADOS

GDS, se observó que los casos más graves de demencia se encontraban entre la población femenina de edad más avanzada (Figura 4.9).

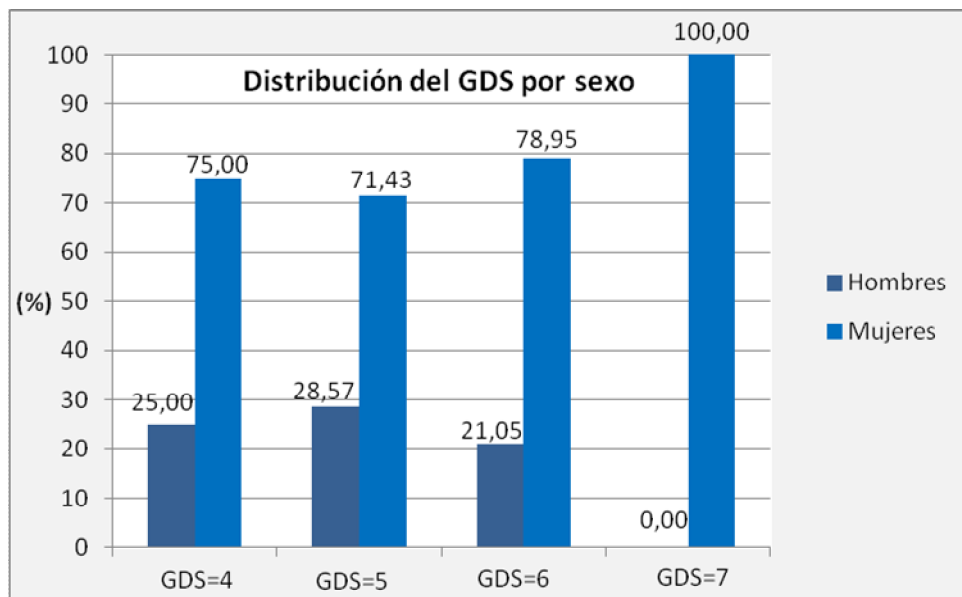


Figura 4.9: Distribución de los sujetos con demencia según la GDS y sexo

En relación a la valoración funcional de los sujetos con diagnóstico de demencia, tras la aplicación de la escala RDRS-2 se obtuvieron los resultados que se describen a continuación. La escala pudo aplicarse en 51 sujetos (85%) y la puntuación media obtenida entre los sujetos evaluados fue de 41,60 puntos, con una desviación típica de $\pm 14,48$ puntos. Las puntuaciones mínima y máxima registradas fueron de 18 y 66 puntos, respectivamente. Si se analizan los resultados por sexo, en el grupo de los hombres se obtuvo una puntuación media de 36,33 puntos (la desviación típica fue de $\pm 9,37$ puntos); con puntuaciones mínima y máxima respectivas de 20 y 50 puntos. Entre las mujeres, la puntuación media fue de 43,23; con una desviación típica de $\pm 15,44$. Los resultados mínimo y máximo obtenidos en este grupo fueron de 18 y 66 puntos, respectivamente.

4.7. Análisis de la influencia de factores sociodemográficos en la demencia

La **Tabla 4.35** muestra las diferencias existentes en las variables sociodemográficas en la población total evaluada ($n=711$), los sujetos sin demencia ($n=642$) y los pacientes con demencia ($n=60$). Se calcularon los valores de significación estadística entre los grupos con y sin demencia y las OR crudas en los casos que mostraron significación estadística.

RESULTADOS

A continuación se describe detalladamente la información relativa a las diferentes variables sociodemográficas en las que se encontró significación estadística: edad actual, sexo, proporción de institucionalizados, nivel de estudios y clase social. Se incluye, entre paréntesis, el número total de pacientes analizados en cada caso.

En relación a la edad (n=711) analizada como variable cualitativa en estratos quinquenales, se observó un incremento de la OR cruda a partir de los 85 años, de manera que, de 85-89 años fue de 3,2 (IC 95%: 1,4-6,3) y, en el estrato de mayores de 90 años, de 15 (IC: 6,8-33). El sexo (n=711), también presentó significación estadística, con una OR cruda de 3,8 (IC 95%: 2,1-7,3) de mujeres frente a hombres. En cuanto a la relación entre demencia e institucionalización (n=711), la OR cruda obtenida fue de 22,1 (IC 95%: 9,9-53,6). El nivel de estudios (n=692) también se relacionó con la demencia, de manera que aquellos sujetos con menor nivel educativo (iletrados) presentaron una OR cruda de 6,9 (IC 95%: 2,4-19,4), en comparación con los que tenían estudios primarios o más: OR cruda de 0,5 (IC 95%: 0,3-0,9). Cuando se analizaron en conjunto los sujetos sin estudios formales (iletrados y primarios incompletos), la OR cruda resultante fue de 1,9 (IC 95%: 1,1-3,3).

La clase social (n=697) también presentó significación estadística al ser comparados los grupos con y sin demencia, pero únicamente con la clase social baja. La OR cruda en este caso fue de 2 (IC 95%: 1,2-3,5).

VARIABLE SOCIODEMOGRÁFICA	POBLACIÓN TOTAL	SIN DEMENCIA	DEMENCIA	Valor p	OR cruda
EDAD					
Edad actual	76,68 ± 7,50	75,85 ± 6,90	83,92 ± 8,12	p<0,001	
65-69	24,50%	26,50%	5,00%	p<0,001	0,1 (0,04-0,5)
70-74	20,30%	21,80%	6,70%	p<0,01	0,3 (0,1-0,7)
75-79	23,20%	23,40%	25,00%	p=0,78 (NS)	
80-84	18,10%	18,20%	16,60%	p=0,76 (NS)	
85-89	9,30%	7,90%	21,70%	p<0,001	3,2 (1,6-6,3)
>90	4,60%	2,20%	25%	p<0,001	15,0 (6,8-33,0)
>85	13,90%	10,10%	46,70%	p<0,001	7,8 (4,4-13,7)
SEXO					
Hombre	51,10%	51,70%	78,30%	p<0,001	OR cruda MUJER: 3,8 (2,1-7,3)
Mujer	48,90%	48,30%	21,70%	p<0,001	
INSTITUCIONALIZADOS					
% Institucionalizados	3,80%	1,60%	26,70%	p<0,001	22,1 (9,9-53,6)

Tabla 4.35: Análisis estadístico de las variables sociodemográficas (I)

RESULTADOS

VARIABLE SOCIODEMOGRÁFICA	POBLACIÓN TOTAL	SIN DEMENCIA	DEMENCIA	Valor p	OR cruda
GRADO ACADÉMICO					
AÑOS DE ESCOLARIDAD	13,4 ± 2,20	13,5 ± 2,20	13,27 ± 1,95	p=0,55 (NS)	
Iltrado	2,50%	1,70%	11,10%	p<0,001	6,9 (2,4-19,4)
Primarios incompletos	39,60%	38,70%	44,50%	p=0,48 (NS)	
Primarios	53,90%	55,40%	40,70%	p=0,053 (NS)	
Secundarios o más	4%	4,10%	3,70%	p=0,86 (NS)	
Iltrados y P.Incompletos	42,10%	40,50%	55,60%	p<0,05	1,9 (1,1-3,3)
Primarios o más	57,90%	59,50%	44,40%	p<0,05	0,5 (0,3-0,9)
CLASE SOCIAL					
Baja	31,00%	29,20%	46,40%	p<0,05	2,0 (1,2-3,5)
Media baja	62,10%	63,50%	50%	p=0,059 (NS)	
Media	6%	6,30%	3,60%	p=0,39 (NS)	
Media alta	0,90%	0,90%	0%	p=0,46 (NS)	
Alta	0%	0%	0%	NC	
Baja y Media baja	93,10%	92,70%	96,40%	p=0,29 (NS)	
Media a alta	6,90%	7,30%	3,60%	p=0,29 (NS)	

NS: No estadísticamente significativo. Los Intervalos de Confianza de 95% vienen representados a continuación de la OR cruda (entre paréntesis). NC: No se calcula.

Tabla 4.35: Análisis estadístico de las variables sociodemográficas (II)

4.8. Análisis de la influencia de factores clínicos en la demencia

A continuación se realiza el análisis de la influencia de factores clínicos en los sujetos con diagnóstico de demencia de la serie evaluada.

La media de edad de la madre al nacer de los casos de demencia fue de 30 años, con una desviación típica de $\pm 5,15$ años. El rango de edad presentado en esta variable quedó comprendido entre un mínimo de 23 y un máximo de 40 años. La media de edad de la menopausia de las mujeres con demencia fue de 47,6 años, con una desviación típica de $\pm 5,27$ años (rango de edad comprendido entre 38 y 55 años).

En el análisis de los diversos parámetros biométricos estudiados, se observó un IMC medio de $28,5 \text{ Kg/m}^2$ (sobrepeso), con una desviación típica de $\pm 4,9 \text{ Kg/m}^2$ y un rango comprendido entre $17,8 \text{ Kg/m}^2$ y $40,4 \text{ Kg/m}^2$. En el análisis de la Talla y el Peso medios en el grupo de demencias globales destacan los siguientes resultados: Talla media: 153 cm. (± 7 cm. DE); Peso medio: 62,8 Kg ($\pm 11,6$ Kg. DE). Los datos extremos de Talla y Peso se situaron en 140-175 cm y 40-93 Kg, respectivamente.

RESULTADOS

La **Tabla 4.36** muestra la proporción de sujetos diagnosticados de demencia expuestos a los diversos factores de riesgo o patologías analizadas. Existía una elevada proporción de hipertensos (48,20%), y alta frecuencia de de ictus, depresión o tabaquismo entre los antecedentes personales de los sujetos con demencia. En relación al tabaquismo, se incluyó a aquellos sujetos que alguna vez habían fumado, aunque en el momento de la obtención de los resultados fueran exfumadores. Entre la proporción estimada de bebedores activos (12,5%), se observó un consumo medio de 2,2 UBE, con una desviación típica de $\pm 1,16$ UBE. La actividad física habitual registrada en los sujetos con demencia resultó ser escasa, con una elevada proporción de sedentarismo o de actividad física de baja intensidad (63,3%). Ninguno de los sujetos con demencia realizaba actividad física intensa.

	Frecuencia relativa (%)
AF DEMENCIA	10,00%
AP TCE	1,70%
HTA	48,20%
DM	16,70%
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	5,00%
ICTUS	20,00%
AP DEPRESIÓN	23,30%
TABAQUISMO	21,10%
ENOLISMO	
Abstemios	87,50%
Bebedores activos	12,50%
EJERCICIO FÍSICO	
Sedentario	55,00%
Actividad baja	13,30%
Actividad moderada	31,70%
Actividad intensa	0,00%

Tabla 4.36: Antecedentes personales, patología previa y hábitos de vida de los sujetos con demencia

En la **Tabla 4.37** se detallan las diferencias existentes en las variables clínicas en la población total evaluada (n=711), los sujetos sin demencia (n=642) y los pacientes con demencia (n=60). Se calcularon los valores de significación estadística entre los grupos con y sin demencia, así como las OR crudas en los casos que mostraron significación estadística. Se incluye, entre paréntesis, el número total de pacientes analizados en cada caso.

RESULTADOS

VARIABLE CLÍNICA	POBLACIÓN TOTAL	SIN DEMENCIA	DEMENCIA	Valor <i>p</i>	OR cruda
IMC	28,33 ± 4,43	28,5 ± 4,40	26,50 ± 4,92	<i>p</i> <0,01	
EDAD MADRE AL NACER	30,7 ± 6,40	30,7 ± 6,40(n=423)	30,1 ± 5,10	<i>p</i> =0,720 (NS)	
GENOTIPO APOE ε4 +	n=71 ; 26,80%	n=29 ; 20,70%	n=42 ; 31%	<i>p</i> =0,33 NS	
HTA	58,30%	59,20%	48,20%	<i>p</i> =0,11 (NS)	
DM	16,50%	16,20%	16,70%	<i>p</i> =0,93 (NS)	
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	10,80%	11,10%	5,00%	<i>p</i> =0,14 (NS)	
ICTUS	5,50%	4,00%	20,00%	<i>p</i><0,001	5,9 (2,8-12,5)
AP DEPRESIÓN	12,90%	11,50%	23,30%	<i>p</i><0,01	2,3 (1,2-4,5)
AP TCE	7,70%	8,10%	1,70%	<i>p</i> =0,07 (NS)	
AF DEMENCIA	11,10%	11,20%	10,00%	<i>p</i> =0,77 (NS)	
TABAQUISMO	37,20%	38,80%	21,10%	<i>p</i><0,01	0,4 (0,2-0,8)
UBE EN BEBEDORES	1,60 ± 1,44	1,6 ± 1,40(n=170)	2,22 ± 1,16	2,30 ± 1,3	<i>p</i> =0,24 (NS)

NS: No estadísticamente significativo. Los Intervalos de Confianza de 95% vienen representados a continuación de la OR cruda (entre paréntesis).

Tabla 4.37: Análisis estadístico de las variables clínicas

Se halló relación estadísticamente significativa entre la demencia y los antecedentes personales de ictus y depresión.

La asociación entre ictus y demencia (valor *p*< 0,001) quedó determinada por una OR cruda de 5,9 (IC 95%: 2,8-12,5).

La relación entre el antecedente de depresión y demencia fue estadísticamente significativa con un valor *p*< 0,01 y el grado de asociación entre ambos vino determinado por una OR cruda de 2,3 (IC 95%: 1,2-4,5).

Se analizó el genotipo APOE ε en 42 de los 60 casos de demencia global, y en 29 sujetos sin demencia. La frecuencia de genotipo APO ε E4 fue del 31% en demencia global y de 37,10% para EA. En sujetos sin demencia el resultado fue positivo en el 20,70%. No se obtuvo una relación estadísticamente significativa entre el resultado APOE ε4+ y demencia (valor *p*=0,33).

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1. Principales hallazgos

La prevalencia de la demencia global fue del 8,40% (IC 95%:6,40-10,50), 3,70% (IC 95%: 1,70-5,70) en el caso de los hombres y de 12,90% (IC 95%: 9,50-16,40) en las mujeres. Las cifras de prevalencia de la demencia global en ambos sexos para los estratos etarios de 65-69, 69-74, 75-79, 80-84, 85-90 y mayores de 90 años fueron: 1,70%, 2,80%, 9,10%, 7,80%, 19,70% y 45,50% respectivamente; 1,10%, 1,20%, 5,10%, 6,60%, 3,80% y 28,60% en los hombres y 2,40%, 5,00%, 8,80%, 12,80%, 30,00% y 50,00% respectivamente, en las mujeres. La prevalencia de la demencia global ajustada por edad fue de 6,30% (IC 95%: 4,50-8,10), mientras que el ajuste por edad y sexo resultó 5,90% (IC 95%:4,20-7-60).

El subtipo más frecuente fue la EA (76,68%). La prevalencia de la EA (considerando los casos de EA con lesiones vasculares asociadas) fue de 7,20% (IC 95%: 5,28-9,07). La prevalencia de EA por edades y para ambos sexos, en los estratos de 65-69, 69-74, 75-79, 80-84, 85-90 y mayores de 90 años fue: 1,15% 2,08% 6,20% 16,67% y 42,42%, respectivamente; 1,10%, 0,00%, 3,80%, 4,92%, 3,85%, y 14,29%, respectivamente en los hombres y 1,20%, 5,00%, 11,63%, 7,35%, 25,00% y 50,00%, respectivamente, en mujeres. La prevalencia ajustada por edad de la EA fue de 5,30% (IC 95%: 3,70-6,90), mientras que el ajuste por edad y sexo fue de 4,90% (IC 95%:3,30-6,50).

Los siguientes subtipos en frecuencia fueron la DM (EA más DV) y DCL, cuya frecuencia en ambos casos fue de 8,33%. El 3,33% de las demencias fueron debidas a causas secundarias y en el 3,33% restante, la demencia fue indeterminada (no se cumplieron criterios diagnósticos de ningún subtipo de demencia pero sí de síndrome demencial).

Los estudios publicados en las últimas décadas sobre la prevalencia de la demencia coinciden en el incremento de la prevalencia con la edad, sin que exista un modelo unificado que explique en qué medida este incremento se lleva a cabo⁴²⁵. Por un lado, Jorm *et al* proponen un modelo de crecimiento exponencial de la prevalencia (en los casos moderados o graves) en el que ésta se duplicaría cada 5,2 años, mientras que en el modelo de Ritchie *et al* destaca el crecimiento logístico. En el modelo de Ritchie *et al* se acepta el modelo exponencial en los estratos de menor edad (60-80 años), duplicándose las estimaciones de prevalencia cada 5,7 años. Sin embargo, a partir de los 85 años existiría un

DISCUSIÓN

incremento logístico de la prevalencia de manera que se establecería una meseta a los 95 años (cuya prevalencia en esta edad se aproximaría al 40%)^{339,426,427}. El modelo de incremento de la prevalencia con la edad estudiado por Hofman *et al* en el grupo de estudio EURODEM (Euro-demencia) también es de tipo exponencial, si bien la curva de incremento es más suave que en el modelo de Jorm *et al*²⁸⁰. La **Tabla 5.1** muestra la comparación de la prevalencia de la demencia global en nuestro estudio con los modelos exponencial (Jorm *et al*, Hofman *et al*) y logístico (Ritchie *et al*). Las **Figuras 5.1** y **5.2** comparan la prevalencia observada en nuestro medio con los modelos exponencial y logístico.

Cuando se analiza la prevalencia de la demencia global específica por edad en el presente estudio, existe un patrón similar a los modelos conocidos, pero con algunas peculiaridades. Si bien existe un aumento progresivo de la prevalencia a medida que avanza la edad de la población, se presenta un decremento puntual en el estrato de 80-84 años que precede a un incremento exponencial en estratos sucesivos hasta alcanzar su pico máximo en los grupos de mayor edad. En el caso de la demencia global, la razón de incremento de la prevalencia observada fue de 1,65; 3,25; 0,85; 2,52 y 2,30 cada 5 años.

EDAD	PREVALENCIA DE LA DEMENCIA, %			
	Valladolid rural	Jorm <i>et al</i>	Hofman <i>et al</i>	Ritchie <i>et al</i>
70-74	2,80	2,80	4,10	3,54
75-79	9,10	5,60	5,70	6,80
80-84	7,80	10,50	13,00	13,60
85-89	19,70	20,80	21,60	22,30
>90	45,50	38,60	32,60	44,50

Tabla 5.1: Comparación entre la población rural de Valladolid y los distintos modelos de incremento de la prevalencia de demencia por edad

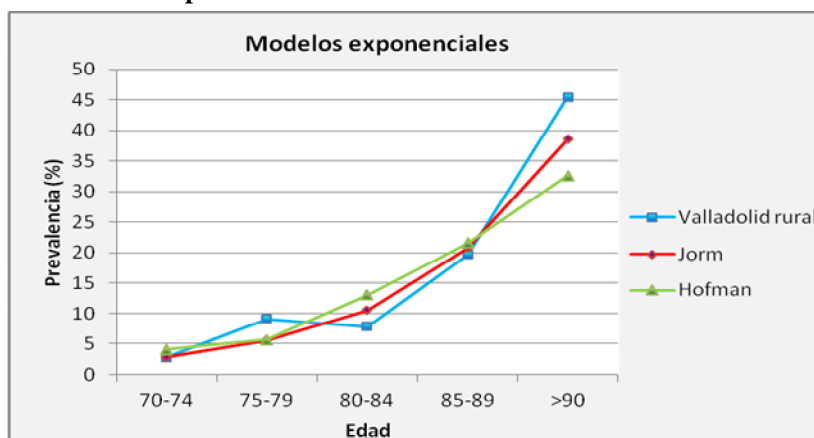


Figura 5.1: Comparación de la población rural de Valladolid y los modelos exponenciales de incremento de la prevalencia de demencia con la edad

DISCUSIÓN

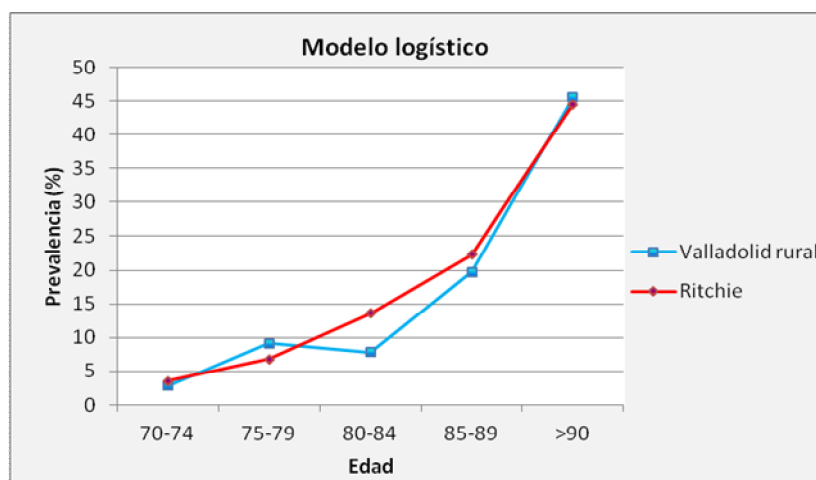


Figura 5.2 Comparación de la población rural de Valladolid y el modelo logístico de incremento de la prevalencia de demencia con la edad

Existe, por tanto, un incremento exponencial de la prevalencia en los estratos iniciales, (con una curva más suavizada que en los modelos exponenciales) hasta el estrato de 80-84 años, donde ésta disminuye en relación al estrato anterior (7,80% frente a 9,10% en 75-79 años). A partir de dicho estrato, la prevalencia aumenta de nuevo, pero esta vez de manera más parecida a los modelos exponenciales (con una curva más pronunciada) hasta alcanzar su valor máximo en el estrato de >90 años (45,50%). Si se analizan las cifras de prevalencia específicas por edad y sexo se observa un patrón similar. En el caso de los varones, se conserva el modelo exponencial antes y después del citado decremento puntual, que se sitúa en el estrato de 85-89 años, con una prevalencia de 3,80% (IC 95%: 0,00-11,20). En el caso de las mujeres, el descenso de la prevalencia entre las fases de crecimiento exponencial se observa en el estrato de 80-84 años, con una prevalencia de 8,80% (IC 95%: 2,10-15,60) (Figuras 4.6 y 4.7).

En el subtipo más frecuente, es decir, en la EA también se observa por lo general un patrón de incremento progresivo con la edad, si bien este hecho es más evidente en el grupo de mujeres, donde las cifras de prevalencia son mayores que en el de los varones en todos los estratos. De este modo, las razones de incremento de la prevalencia de la EA en ambos sexos correspondiente a cada estrato etario en relación con el anterior son de 1,80; 3,78; 0,78; 2,68 y 2,54 para los estratos de 65-69, 70-74, 75-79, 80-85, 85-89 y >90 años, respectivamente. Según lo expuesto, puede observarse, en general, un incremento de las prevalencias específicas por edad a medida que ésta aumenta. Sin embargo, en la EA (de manera análoga a lo observado en la demencia global), son destacables descensos

DISCUSIÓN

puntuales de la prevalencia en determinados estratos etarios. En el caso de la EA en ambos sexos y en las mujeres, este patrón se evidencia en los estratos de 80-84 años (con unas razones de incremento de 0,78 y 0,63 respectivamente). Este hecho es especialmente llamativo en el caso de los hombres donde existen dos estratos en los que desciende la prevalencia en relación con los anteriores: 70-74 años y 85-89 años. Llama especialmente la atención la ausencia de casos de demencia en el estrato de 70-74 años. En el estrato de 85-89 años también existe un decremento relativo de la prevalencia con respecto al anterior, ya que la prevalencia en este estrato es de 3,85%, mientras la del estrato de 80-84 años es de 4,92% (con una razón de incremento de 0,78). Se observa, además, una meseta en la curva de prevalencia entre los 75 y los 84 años. En el caso de las mujeres con EA, tras el descenso puntual de la prevalencia en el estrato de 80-84 años en relación al estrato anterior, se produce un incremento exponencial de la misma, pasando de 7,35% (IC 95%: 1,15-13,56) en el estrato de 80-84 años hasta el 50,00% (IC 95%: 30,80-69,29) observado en el estrato de >90 años.

En un contexto general de incremento de la prevalencia con la edad cabe plantearse por qué existen descensos puntuales de la misma en determinados estratos etarios, sobre todo en edades avanzadas donde lo esperable sería el aumento de ésta (en nuestra serie, los mencionados descensos en ningún caso se producen en edades inferiores a los 80 años). Este hecho puede estar en relación con dos factores que influyen directamente sobre la prevalencia de la demencia: la Incidencia y la supervivencia de la enfermedad (3,3-11,7 años)⁴²⁸. La menor prevalencia de la demencia en el sexo masculino es un aspecto que ya se había observado en otros estudios españoles³⁵³ y podría contribuir a explicar los descensos puntuales en las cifras de prevalencia específicas en determinados estratos de edad avanzada. La menor prevalencia de la demencia entre los hombres podría, a su vez, explicarse por la menor incidencia de la demencia entre los mismos³⁴⁸ y por la menor supervivencia de los enfermos de demencia entre el sexo masculino⁴²⁹.

La mayor prevalencia en el sexo femenino y el incremento progresivo de la demencia con la edad son hechos reiterados en la literatura (sobre todo en el caso de la EA), apareciendo ambos fenómenos en la mayoría de estudios epidemiológicos de la demencia^{315,344,345,347,430}. La mayor prevalencia observada en el sexo femenino se produce, sobre todo, a expensas de las mayores de 80 años. En estos grupos de edad, se ha observado que el grupo de mujeres es mayor que el de hombres. Asimismo, se ha

DISCUSIÓN

objetivado mayor supervivencia en las mujeres con demencia para grupos etarios equivalentes^{18,294,339,345,351,426,431,432}. En el presente estudio, la mayor prevalencia observada en mujeres en los estratos etarios superiores puede deberse, fundamentalmente, a dos causas: la mayor supervivencia de las mujeres frente a los varones y la mayor incidencia de demencia en dichos grupos de edad. En la población estudiada, es muy destacable la desproporción entre ambos sexos a favor de la población femenina. Este hecho es más llamativo a partir de los 80 años donde la proporción de mujeres/hombres es de 4:3. Al ser la prevalencia una proporción dependiente del número de casos de enfermedad sobre el total de individuos del estrato que lo conforma, resulta razonable pensar que ésta será mayor en mujeres (sobre todo en estratos de mayor edad donde más se acusa esta diferencia) ya que aumentan numerador (a expensas de una mayor incidencia) y denominador (mayor número de mujeres). Las diferencias entre ambos sexos en relación a la incidencia de la demencia (sobre todo en EA) han quedado patentes en la literatura en estudios previos. De este modo, se acepta un riesgo acumulado en mujeres mayores de 65 años de desarrollar EA a los 90 años del 0,22 frente al 0,09 en varones³⁵¹. Por otra parte, existen diferencias en cuanto a la incidencia de la EA en mujeres mayores de 85 años muy significativas de modo que a la edad de 90 años, la incidencia en mujeres es más del triple de la presentada en varones del mismo grupo etario (81,7 frente a 24,0)^{351,433}.

5.2. Características de la población

La población evaluada en el estudio estaba formada por 711 individuos, e incluía a todos los sujetos mayores de 65 años del área rural seleccionada que cumplieron los criterios de inclusión y no perteneciera al grupo de “no respondedores”.

Resulta llamativo que en las revisiones epidemiológicas de la demencia en el medio rural no exista una definición estandarizada de lo que se entiende por el mismo. Se ha señalado que una definición óptima debería aludir a la densidad de población, a las diferencias en estilo de vida y factores económicos frente al medio urbano, accesibilidad a los servicios sanitarios y, por último, a la exposición variable a factores de riesgo o protección en ambos tipos de poblaciones. De éste modo, en un estudio japonés³⁷⁷ se define un área rural en función de su población (menos de 30.000 habitantes), mientras que un estudio italiano³⁸⁷ lo hace en función de su economía o comunicaciones. Otros estudios definen el medio rural según el predominio de pueblos frente a ciudades o al estilo de vida basado en la

DISCUSIÓN

agricultura y ganadería^{10,374}. Según el Instituto Nacional de Estadística, este término definiría aquellos municipios con menos de 2.000 habitantes⁹. Sin embargo, se está empezando a aplicar el término de “rural” en estudios epidemiológicos para designar aquellas zonas de baja densidad de población, con un estilo de vida basado tradicionalmente en la agricultura¹⁰. Finalmente, otra característica definitoria de ruralidad sería la escasez de flujo migratorio (se acepta, por lo general una estabilización de la población rural una vez superada la migración campo-ciudad observada en la mayoría de las sociedades desarrolladas desde mediados del Siglo XX.)³⁷⁵.

La Comunidad Autónoma de Castilla y León es predominantemente rural en extensión, dado el elevado número de municipios menores de 2.000 habitantes (2.126, el 86% del total). Por otra parte, su densidad de población es muy inferior a la media nacional (26,71 hab./Km² frente a 93,66 hab./Km²).

Los 11 municipios incluidos en este estudio se enmarcan en el área geográfica de los “Montes Torozos”, una comarca situada al Noroeste de la provincia de Valladolid y al Suroeste de la provincia de Palencia, con una extensión de, aproximadamente, 2.000 Km². La zona vallisoletana de la comarca está integrada por 35 municipios dedicados, fundamentalmente, a la agricultura (vid y cereal), y a la ganadería ovina. Los municipios objeto de nuestro estudio comprenden una extensión de 338,89 Km² y su densidad de población es de 12,55 hab./Km². Entre los municipios estudiados, el único que supera los 2.000 habitantes es Villanubla (2.067 hab.) pero, como se ha comentado, la definición de ruralidad no se basa exclusivamente en criterios demográficos, por lo que este municipio cumpliría con los demás criterios de ruralidad mencionados anteriormente.

Entre las características definitorias de ruralidad presentes en la población estudiada se encuentran: envejecimiento poblacional, bajo nivel cultural, clase social baja, subsistencia basada en la agricultura y la ganadería y, por último, bajo flujo migratorio.

El envejecimiento poblacional es un hecho evidente en la población evaluada, de manera que nos encontramos ante un índice de envejecimiento medio de 23,24% en población mayor de 65 años, superando ligeramente la media de Castilla y León (22,9%), mientras que la media de edad de los sujetos estudiados es de 76,67 años¹¹. Esta diferencia respecto a la media de la Comunidad Autónoma se debe probablemente al mayor envejecimiento de las áreas rurales, de manera que en otros estudios realizados en la Comunidad centrados en

DISCUSIÓN

este tipo de población se evidencian también índices de envejecimiento superiores a la media nacional o regional⁴³⁴. De este modo, existiría una mayor proporción de población joven en las áreas urbanas que compensaría el alto índice de envejecimiento de las zonas rurales, explicándose así el envejecimiento superior a la media regional observado en las áreas rurales.

En la población estudiada, la edad media de abandono de los estudios es de 13,58 años, lo cual corresponde en su mayoría a estudios primarios o primarios incompletos (90,99%). En 17 individuos (2,39%) se registró la condición de iletrado, mientras que una minoría (3,98%) completó Estudios Secundarios o Superiores. La subsistencia basada en la agricultura se observa en el predominio de este tipo de trabajo llevado a cabo por los hombres durante su vida profesional activa (36,43%) y la dedicación a labores del hogar de las mujeres (34,88%). Tras la finalización de la vida profesional de los individuos estudiados, se observa que la mayoría (57,12%) son jubilados sin actividad mientras que existe una elevada proporción de dedicación a labores del hogar (35,97%). La profesión reducida es una variable de gran interés para resumir las distintas profesiones que recogimos en nuestro estudio. De este modo, la gran variedad de profesiones documentadas quedan simplificadas en tres: cuello blanco (“*white collar*”), cuello azul (“*blue collar*”) y sector servicios. En la población objeto de nuestro estudio, una gran proporción pertenece a la categoría de cuello azul (85,65%), en la que se incluyen las dos profesiones más frecuentes en esta población: labores agrícolas y del hogar. Más del 90% de la población (93,11%) pertenecen a la clase social baja o media-baja. Sin embargo en los datos relativos a la clase social (una variable generada en función del grado académico y la condición socioeconómica), no fue posible clasificar a una pequeña proporción de individuos que no facilitaron información referente a su grado académico (2,67%), o los datos relativos a su profesión resultaron confusos (en un 3,09% no se halló ningún trabajo reconocido) o inexistentes (no se recogió este dato en un 1,97% de los sujetos). En relación al escaso flujo migratorio, este hecho se manifiesta en que la mayor parte de los sujetos han nacido en Castilla y León (98,60%). El 92% han nacido en los propios municipios en los que residen, en municipios limítrofes o en la capital de provincia (Valladolid). Finalmente, sólo se documentó la presencia de un extranjero. De este modo se confirma en nuestra población otra de las características definitorias del medio rural: la escasez de flujo migratorio.

DISCUSIÓN

En relación al estado civil y tipo de convivencia, se observa un predominio de individuos casados (56,61%) frente a otras opciones, destacando la viudedad (26,72% de la población total) como estado civil más común en los estratos de edad más avanzada, predominando en mujeres (lo cual no es un dato especialmente llamativo considerando una población anciana y la mayor supervivencia de éstas)^{2,435}. Llama la atención, sin embargo, la escasez de sujetos que viven solos o institucionalizados (22,81%). Esto es debido fundamentalmente a la tendencia a la agrupación familiar, de modo que es frecuente que los individuos (74,74%) convivan en unidades familiares integradas por los propios cónyuges, hijos u otros familiares (con una media de 2-3 personas, alcanzándose en algunos casos 7 integrantes en la UF). Mención aparte requiere el hecho de que únicamente el 3,80% de nuestra serie viva institucionalizada, por debajo de la proporción media de institucionalización en la provincia de Valladolid que se sitúa en el 5,39% (ligeramente inferior a la media en la Comunidad Autónoma: 5,47%)⁴³⁶. La prevalencia de demencia en los institucionalizados es del 26,70%, lo cual sugiere que esta enfermedad, debido al grado de dependencia generada por los propios pacientes, es una de las principales causas de institucionalización. Por otra parte se constata, al igual que en otros estudios del entorno, que existe una influencia cultural que determina una menor institucionalización de los pacientes en nuestro medio (mucho menor que en otros países)⁴³⁷. En nuestro país, el estudio multicéntrico RESYDEM⁴³⁸ realizado por el “Grupo de Trabajo de Atención Sanitaria en Residencias de Ancianos de la Sociedad Española de Geriátría y Gerontología” en 2009 concluyó que la prevalencia de la demencia global en instituciones geriátricas era del 61,70%. Otros hallazgos destacables en el estudio RESYDEM fueron la fuerte asociación entre edad y sexo femenino con el diagnóstico de demencia, así como la ausencia de tratamiento específico de los pacientes pese al diagnóstico de la enfermedad. La elevada prevalencia de la demencia en instituciones geriátricas detectada en nuestro medio justifica la incorporación sistemática de estos pacientes en estudios epidemiológicos, ajustándose nuestra metodología a las recomendaciones y a los criterios de calidad establecidos para estudios de prevalencia de la demencia²⁹⁴.

5.3. Análisis de los factores de riesgo de demencia

A continuación se expone el análisis de los diferentes factores, tanto sociodemográficos como clínicos, en los que se ha encontrado asociación estadísticamente significativa con el diagnóstico de demencia en los sujetos de la serie evaluada. En lo sucesivo, se recurrirá a

DISCUSIÓN

la *Odds Ratio* cruda como medida de asociación entre variables debido a que no fue posible el análisis de regresión logística por el reducido número de pacientes con demencia detectado en la población evaluada.

Nuestros resultados muestran, al igual que otros estudios realizados, tanto a nivel mundial como en el medio español, asociación estadísticamente significativa entre la presencia de demencia global y las variables edad y sexo^{294,346,426,432,353}. La *Odds Ratio* cruda sufre un incremento destacable desde los 85 años (OR=3,2), siendo muy significativo desde los 90 años (OR=15), por lo que es evidente la asociación estadística entre estas dos variables en sujetos de edad avanzada. Sin embargo, la población estudiada no presenta el mismo patrón de incremento en la *Odds Ratio* cruda desde los 65 años al no existir un modelo de incremento exponencial de la prevalencia en los estratos etarios iniciales. Este patrón exponencial sí que puede observarse en el metaanálisis realizado por de Pedro-Cuesta *et al* en el que se comparan diversos estudios de prevalencia en la geografía española³⁵³. Existe una fuerte asociación entre demencia global y sexo femenino que se refleja mediante una OR cruda de 3,8. Esta asociación entre sexo femenino y demencia (que además se incrementa con la edad) está generalmente aceptada en la literatura, pero en la población objeto de nuestro estudio se observa una mayor asociación en comparación con otros estudios realizados en el España (3,8 frente a 1,4 de promedio, alcanzando en el estudio GERONA una OR=1,9)^{353,373}.

Hemos encontrado también una asociación estadísticamente significativa entre la demencia global y dos variables relacionadas entre sí: el grado de escolaridad y la clase social. Clásicamente ha existido cierta controversia con el papel que juega la educación en la demencia. En nuestra población existe mayor prevalencia de la demencia entre sujetos con menor grado de escolaridad, existiendo una OR de 1,9 (IC 95%: 1,1-3,3) en sujetos sin estudios formales (iletrados y primarios incompletos). En sujetos con mayor grado de escolaridad, la OR obtenida fue de 0,5 (IC 95%: 0,3-0,9). Se refuerza, por tanto, la hipótesis de que el grado de escolaridad puede ejercer influencia el desarrollo de una demencia. Los partidarios de la influencia inversa entre nivel educativo y demencia aluden a la teoría de una mayor reserva neuronal en los sujetos más instruidos que podría retrasar el inicio de la enfermedad⁴³⁹. Sin embargo, también existen detractores de la teoría anterior que achacan las diferencias de prevalencia encontradas entre los grupos de distinto nivel educativo a razones metodológicas debidas al sesgo existente en la mayoría de los métodos

DISCUSIÓN

de cribado por su dependencia del nivel educativo^{440,441}. Los datos obtenidos en nuestra serie muestran, en conclusión, asociación entre un menor grado académico y demencia. Este hecho se constata al comparar las *Odds Ratio* crudas obtenidas en los grupos “sin estudios formales” frente a los sujetos con “estudios primarios o más”. Conviene resaltar, asimismo, el bajo nivel cultural registrado en nuestra serie (existe cerca de un 2% de analfabetismo y menos del 7% ha alcanzado estudios secundarios).

Resulta interesante analizar también la asociación entre clase social y demencia, entre las que se obtiene una *Odds Ratio* cruda=2 (IC 95%: 1,2-3,5) cuando se compara clase social baja de la población estudiada. Sin embargo, al ser una compleja variable dependiente del nivel cultural y la condición socioeconómica (donde se registraron pérdidas al no recogerse los ingresos netos mensuales de todos sujetos), el análisis de la OR cruda podría considerarse un factor de confusión, por lo que no se pueden extraer conclusiones sólidas en la asociación entre clase social y demencia.

Con el fin de encontrar relación entre diversos factores de riesgo, patología previa y hábitos tóxicos entre los sujetos estudiados y la demencia, se recogió información sobre el IMC, edad de la madre al nacer, antecedentes familiares de demencia, TCE (con pérdida de conciencia) genotipo ApoE ϵ 4+, HTA, DM, cardiopatía isquémica, ictus, depresión, tabaquismo y consumo de alcohol, obteniéndose la OR cruda en caso de asociación estadísticamente significativa entre cada una de ellas y la presencia de demencia.

Existe un consenso generalizado en relación a la asociación entre factores de riesgo cardiovascular y demencia según estudios de cohortes. Sin embargo, se trata de una relación compleja y los resultados que muestran son de difícil interpretación debido a la variabilidad y a la multitud de factores de confusión encontrados en los mismos^{264,442}. Existe amplia evidencia que relaciona HTA, Diabetes Mellitus y obesidad con el aumento de riesgo de demencia^{443,444,445}.

En relación a trastornos endocrinometabólicos (aparte de la mencionada relación entre Diabetes Mellitus y riesgo de demencia), la literatura revisada relaciona alteraciones de las hormonas tiroideas y sexuales con mayor riesgo de demencia (hipotiroidismo, elevación de estradiol en mujeres y disminución en las testosterona libre en varones), aunque los datos hasta la fecha son escasos⁴⁴⁶.

DISCUSIÓN

El tabaquismo, con los resultados obtenidos de una $OR=0,4$ (IC 95%: 0,2-0,8) es un ejemplo de factor de confusión en nuestro estudio. La $OR<1$ podría llevar a la idea errónea de considerarlo factor de protección. Sin embargo, como ya se indicó en un análisis reciente de los factores de riesgo de demencia y EA en la provincia de Valladolid, hay que considerar la existencia de un sesgo de supervivencia en la asociación entre tabaquismo y demencia⁴⁴⁷. De hecho, amplios estudios de cohortes longitudinales han identificado un mayor riesgo de EA en fumadores ($RR=1,99$)⁴⁴⁶. Por otra parte un metaanálisis en el que se revisan 19 estudios prospectivos demostró también la citada asociación entre tabaquismo, demencia global y sus dos subtipos más frecuentes (EA y DV) con RR de 1,27, 1,79 y 1,79 respectivamente⁴⁴⁸. Finalmente, otro metaanálisis reciente refuerza la consideración del hábito tabáquico como factor de riesgo para EA ($OR=1,59$), aunque con resultados poco concluyentes para la demencia global y otros subtipos de demencia⁴⁴⁹.

La fuerte asociación encontrada entre ictus y demencia ($OR=5,9$) contrasta con la escasez de demencia vascular encontrada en nuestra serie (ningún caso de DV y sólo 5 casos de Enfermedad de Alzheimer con enfermedad cerebrovascular asociada). Este hallazgo se discute en profundidad más adelante.

La asociación estadísticamente significativa ($p<0,01$) hallada en nuestra serie entre depresión y demencia ($OR=2,3$) es congruente con un metaanálisis que refuerza este hecho ($OR=2,03$)⁴⁵⁰. Puede afirmarse que la depresión no sólo puede aparecer como síntoma prodromico de demencia, sino que el diagnóstico de depresión supone un factor de riesgo para EA⁴⁵⁰.

Se analizó el genotipo APOE $\epsilon 4$ en 42 de los 60 casos de demencia, siendo positivo en el 31%. En el caso de la EA, se analizó el genotipo APOE $\epsilon 4$ en 35 sujetos, siendo positivo en el 37,10% de estos. Por otra parte, fue analizado el genotipo APOE $\epsilon 4$ en 29 sujetos sin demencia y dicho alelo fue hallado en el 20,70% de los mismos. En la compleja etiopatogenia de la demencia han sido implicados multitud de factores de riesgo (tanto genéticos como adquiridos). Entre todos ellos, sólo la relación entre genotipo APOE $\epsilon 4$ positivo se ha confirmado como factor de riesgo para la EA en grandes estudios poblacionales. No se ha identificado hasta la fecha ninguna mutación simple para la EA de inicio tardío. La escasa proporción de EA de inicio precoz (0,5-1%) con origen genético se ha asociado a los genes PSEN 1 y 2 y APP (infrecuentes mutaciones de alta

DISCUSIÓN

penetrancia)^{261,451}. Con los resultados de nuestra serie no pudo hallarse una relación estadísticamente significativa entre la positividad del alelo y la demencia ($p=0,33$) debido, fundamentalmente, a la escasez de estudios genéticos realizados en el grupo sin demencia (29 sujetos que en la práctica pertenecían al grupo control del estudio DEMINVALL).

5.4. El método de cribado

Partiendo de la población de 711 sujetos, que conformaba la Primera Fase, se procedió a la aplicación de los diferentes test de cribado. De forma preferente se aplicó el T7M, lográndose este objetivo en 669 sujetos (94,10%). En los casos en los que no fue posible la aplicación del T7M por diferentes motivos (éxitus, déficit sensorial o deterioro cognitivo graves, enfermedad avanzada o negativa del paciente) se recurrió al SS-IQCODE (12 sujetos: 1,69%, de los cuales 9 fueron cribados positivos) o al DQ (11 sujetos: 1,55%, entre los cuales, 1 resultó positivo).

El Test de los 7 Minutos es una mini-batería de test desarrollada por Solomon *et al* en 1998 que se caracteriza por la agrupación en un solo instrumento de varias pruebas (Test de Orientación de Benton, recuerdo libre y facilitado, fluidez categorial y Test del Reloj), lo que implica un mayor rendimiento diagnóstico que al aplicarlos por separado, en un tiempo razonable⁴⁷.

El T7M ha sido validado en la población española por del Ser-Quijano *et al* sobre una muestra poblacional, previa adaptación al castellano del test original, permitiendo su utilización rigurosa en el entorno clínico español^{193,416}. Para la población española, se establece un punto de corte para la detección de la demencia en 20 puntos, equivalente a un percentil 8. Los estudios de adaptación y validación realizados en España cuentan con algunas mejoras sobre el estudio original de Solomon *et al*, fundamentalmente debidas al acertado diseño de los mismos. En los estudios españoles, la aplicación del test se realizó sobre muestras representativas de la población anciana, siguiendo las directrices de Crum *et al* según las cuales, la adaptación y validación de los test cognitivos deberían ser aplicados sobre muestras normativas y excluyendo casos atípicos⁴⁵². Los “casos atípicos” que fueron excluidos del estudio de validación español fueron aquellos sujetos con déficit motor o sensorial. En el estudio de validación del test original, Solomon *et al* aplicaron el T7M sobre una muestra de conveniencia de 60 pacientes ancianos con EA diagnosticada,

DISCUSIÓN

institucionalizados, contrastando los resultados con una muestra aleatoria de otros 60 sujetos sin EA de la misma comunidad. Otra de las ventajas del estudio poblacional de validación realizado en nuestro país es la demostración de la eficacia del T7M para el cribado de deterioro cognitivo leve, síndrome demencial, EA y otros subtipos (al evitarse el sesgo de selección realizado en el estudio de Solomon *et al*). Esta eficacia ha sido también demostrada por Meulen *et al*⁴⁵³. Este autor demostró la eficacia del T7M en la detección precoz del deterioro cognitivo leve, demencia y sus principales subtipos (EA, DV, DFT, DCL, DS), así como en la depresión con síntomas cognitivos; mediante la comparación del MMSE y del T7M sobre una muestra de 542 sujetos. Sus principales resultados en relación al T7M (S=0.91 para la demencia global, S=0.92; E=0.93, para EA y S=0.89 y E=0.93 para otros tipos de demencia) llevan a la conclusión de que nos encontramos ante un test de cribado altamente eficaz no sólo para la demencia global y su principal subtipo (EA), sino que también presenta una elevada Sensibilidad y Especificidad para los demás subtipos. Por otra parte, Meulen proporcionó información acerca del valor global del T7M para el diagnóstico de demencia, aportando los datos relativos a sus Valores Predictivos: VPP y VPN: 0.98 y 0.75 respectivamente.

La preferencia de este método de cribado en el presente estudio se sustenta en la mencionada eficacia para el cribado del síndrome demencial y los distintos subtipos de demencia. Se trata de la primera vez que se aplica el T7M como método de cribado de demencia en un estudio de prevalencia de dos fases. La validación realizada en la población española por del Ser-Quijano *et al* en 2004 y 2006 mostraron resultados muy positivos, (S=1.0, E=0.95, UD=0.96), por lo que hemos considerado los mencionados estudios una referencia apropiada para aplicar sobre la población de nuestro estudio⁴¹⁶.

Aunque históricamente se han aplicado multitud de test de cribado, el instrumento más empleado en la primera fase de los estudios de prevalencia de la demencia es, sin duda, el MMSE. Está recomendado (junto con el T7M, SPMQ y el MIS) como prueba de cribado para el deterioro cognitivo y la demencia en las guías clínicas de la Academia Americana de Neurología y por la por la Sociedad Española de Neurología^{74,454}. Sin embargo, el MMSE presenta numerosas limitaciones superadas por los test de cribado más recientes:

DISCUSIÓN

-Sensibilidad y Especificidad discretas (0.89 y 0.82, respectivamente) en la población española. Además, presenta una limitada fiabilidad test-retest ($r=0.67-0.86$)^{167,169}.

-Su utilidad diagnóstica es limitada cuando se aplica en sujetos con deterioro cognitivo leve o síntomas precoces de demencia¹⁶⁴.

-Importante sesgo cultural: es poco sensible en sujetos con elevado nivel cultural y poco específico en sujetos con bajo nivel educativo, siendo imposible su aplicación en analfabetos. Además, los resultados se ven muy influenciados en función de la clase social, ocupación o déficits sensoriales. Los sujetos de mayor nivel cultural alcanzan rápidamente la puntuación máxima (“fenómeno techo”). Paralelamente, puede existir el denominado “fenómeno suelo” en sujetos con deterioro cognitivo avanzado, de manera que se alcanza rápidamente la puntuación mínima en el test a pesar de que se cometan más errores sin que esto se refleje en la puntuación del test¹⁶⁸.

-El tiempo teórico de 5-10 minutos se incrementa drásticamente en caso de ser aplicado sobre sujetos con deterioro cognitivo, pudiendo alcanzarse los 10-15 minutos. No se trata, por tanto, de una herramienta de cribado ni tan rápida ni tan fácil de aplicar⁴⁵⁵.

Las ventajas que presenta el T7M frente a otros test de cribado son múltiples. En primer lugar, evalúa mediante una sola herramienta numerosas áreas cognitivas: orientación temporal, memoria semántica, estrategia de recuperación de palabras y las capacidades visuoespacial y visuoconstructiva. Cabe subrayar también que mediante el T7M se explora también la función ejecutiva frontal (mediante la fluencia verbal y TdR), hecho que aumenta la Sensibilidad del T7M para la detección de demencias subcorticales (por ejemplo, demencias asociadas a parkinsonismo y vasculares subcorticales). La importancia de la exploración de numerosas áreas cognitivas es congruente con los criterios diagnósticos más actuales del síndrome demencial que destacan no sólo la pérdida de memoria, sino también la disfunción de otras áreas cognitivas. Puede afirmarse, por tanto, que en el T7M se exploran funciones cognitivas que no son evaluadas en la mayoría de los test de cribado para la demencia y, probablemente dicha exploración ayude a la detección de la demencia en fases más precoces.

DISCUSIÓN

Si se compara de una forma más detallada el valor global o eficacia del T7M frente a otros test de cribado empleados de forma clásica en los estudios de prevalencia (MMSE y SPMSQ), nos encontramos con que éste es superior a ellos en todos los índices (S, E, VVP, VPN), así como en el área bajo la curva ROC (Tabla 5.2).

Los índices de Sensibilidad, Especificidad, Valores Predictivos Positivo y Negativo del T7M son de 1.0, 0.95, 0.78 y 1.0 respectivamente en su versión validada para la población española, superando a la mayoría de test de cribado validados en sus respectivas poblaciones^{187,416,456}. Además, el T7M presenta una elevada fiabilidad test-retest global (0.91), oscilando entre 0.83-0.93 si se consideran individualmente los distintos test que lo integran. Finalmente, la fiabilidad interobservador es de 0.92⁴⁷.

TEST	S	E	VPP	VPN	EFICIENCIA (%)	ABC
T7M	1.0	0.95	0.78	1.0	96,8	0.996
MMSE modificado	0.97	0.89	0.54	0.99	90,3	0.994
SPMSQ	0.95	0.88	0.52	0.99	89,4	0.978
MIS	0.80	0.96	0.65	1.0	78	0.920

T7M: Test de los 7 Minutos; MEC: Mini-examen Cognoscitivo; SPMSQ: short Portable Mental Status Questionnaire; MIS: Memory Impairment Screen
S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo Negativo; ABC: Area bajo la Curva ROC

Tabla 5.2: Comparación entre los parámetros de diferentes test de cribado de demencia

Como inconveniente del T7M se ha aducido la complejidad en su aplicación, excesiva duración si se compara con otros test y, por último, la necesidad de recurrir a tareas de “papel y lápiz”, cuyo uso limita la participación de sujetos iletrados o de bajo nivel cultural. Estos inconvenientes pueden suponer un problema si se pretende aplicar el test en la práctica asistencial, pero en el contexto de un estudio epidemiológico con una población objetivo concreta, personal sanitario entrenado para su aplicación y tiempo suficiente para aplicarlo, dichos inconvenientes son relativos. Según del Ser-Quijano *et al*⁴¹⁶, una de las principales limitaciones de la aplicación del T7M es la dificultad para generalizarla a poblaciones más jóvenes o con mayor nivel cultural (debido a la escasez de datos normativos para sujetos menores de 70 años y a que el estudio de validación se realizó sobre sujetos de bajo nivel cultural). Sin embargo, el T7M resulta apropiado en la población de nuestro estudio ya que, precisamente presenta similitudes con la muestra sobre la que se validó el test (población anciana y de bajo nivel cultural). Por otra parte, la dificultad en la aplicación del test a la que se hace referencia cuando se enumeran los inconvenientes del T7M^{209,217,457} se minimiza en nuestro estudio, ya que es aplicado por personal facultativo durante la Fase de Cribado.

DISCUSIÓN

Existe en nuestra serie un dato que conviene mencionar: la aplicación del T7M sobre población anciana mayor de 65 años con el mismo punto de corte para el cribado de demencia que el empleado en el estudio de validación (realizado con sujetos de edad igual o superior a 70 años). Con una alta probabilidad, éste hecho haya contribuido a un mayor número de falsos positivos en el rango de edad de 65 a 69 años. Sin embargo, no consideramos que esto sea un inconveniente destacable, dada la menor prevalencia de demencia en este estrato y la existencia de una Fase de Confirmación.

Por último, se ha mencionado en numerosas ocasiones el optimismo del propio nombre del T7M ya que, en la mayoría de las ocasiones, su aplicación requiere más tiempo^{194,209}. Sin embargo, si bien es cierto que en pacientes con mayor déficit cognitivo el tiempo de realización se alarga notablemente, el tiempo de aplicación medio suele oscilar entre 7,60 y 12 minutos^{47,453}. En un reciente estudio realizado en nuestro medio, el tiempo medio de aplicación del T7M fue de 11,60 minutos⁴⁵⁸. Considerando razonable la duración media observada en nuestro estudio y que el factor tiempo ha podido controlarse alargando la entrevista el tiempo preciso, puede afirmarse que se ha empleado de forma preferente una herramienta idónea en la Primera Fase (con datos de Sensibilidad=1.0 en el estudio de validación sobre una muestra muy similar a la población seleccionada para nuestro estudio)⁴⁵⁹.

Además, la selección del T7M entre otros test de cribado ha venido condicionada por la superioridad en comparación con éstos a expensas, sobre todo, de su elevada Sensibilidad, Especificidad, Eficacia y Eficiencia.

Durante los últimos años, se han validado en nuestro país nuevos test y mini-baterías para el cribado del síndrome demencial, concretamente: El T@M, el Fototest, el Eurotest y la Prueba Cognitiva Leganés.

TEST	S	E	"Papel y lápiz"	Tiempo de aplicación
T7M	1.0	0.95	Si	7-12 minutos
T@M	0.96/0.87*	0.79/0.82*	No	4-6 minutos
Fototest	0.95	0.88	No	3 minutos
Eurotest	0.91	0.82	No	7 minutos
PCL	0.94	0.94	No	11 minutos

*Los índices señalados informan de los valores para DCLa y EA respectivamente

Tabla 5.3: Comparación entre el T7M y los test de cribado de reciente introducción

DISCUSIÓN

Como se observa en la **Tabla 5.3**, el T7M supera a los test de aparición más reciente en Sensibilidad y Especificidad. La alta Sensibilidad resulta de gran utilidad en un estudio de dos fases donde cobra especial relevancia la captación del mayor número de Verdaderos Positivos en la Fase de Cribado (aunque esto suponga un mayor número de Falsos Positivos, este problema quedaría solucionado tras la Fase de Confirmación). Un test con una alta Sensibilidad supone, además, la disminución de Falsos Negativos. Este hecho cobra gran importancia en nuestro estudio, ya que no fue posible reclutar un grupo control adecuado, por lo que queda justificada la elección del test más sensible entre los posibles. Por otra parte, el T7M también supera a los demás en relación a su Especificidad, lo que supone desde el punto de vista teórico una alta probabilidad de que un individuo sin demencia sea clasificado como cribado negativo. Existiría por tanto, un 95% de posibilidades de clasificar a aquellos individuos sanos como cribados negativos (según los resultados de validación sobre la población española). Si bien algunos de los test más novedosos presentan alguna ventaja como la mayor brevedad o ausencia de ausencia de tareas de “lápiz y papel” entre sus ítems (por lo que se facilitaría su aplicación sobre individuos de menor nivel cultural o incluso iletrados), la elección del T7M por su alta eficacia y la compensación de sus desventajas mediante la aplicación de las otras herramientas de cribado han logrado un elevado valor global de la Fase de Cribado en el presente estudio (siendo innecesaria la consideración de los test más recientes).

Por todo lo anteriormente expuesto, hemos considerado idóneo el uso de una herramienta de cribado como el T7M que ha demostrado su eficacia y eficiencia. Ha demostrado su eficacia tanto en los estudios de validación para la población española^{416,459}, como en estudios epidemiológicos⁴⁵⁸. Por otra parte, puede destacarse su eficiencia debido al bajo número de falsos positivos de la Fase de Cribado, que implicó a su vez un bajo consumo de recursos en la Fase de Confirmación⁴⁵⁸.

En los sujetos sobre los que no se aplicó el T7M (5,90%) se recurrió al SS-IQCODE (1,69%) o al DQ (1,55%). En el 2,67% restante, los sujetos tenían diagnóstico previo de demencia.

Cuando se recurrió al SS-IQCODE como método de cribado fue debido, fundamentalmente, a déficit sensorial o deterioro cognitivo graves, enfermedad avanzada o

DISCUSIÓN

negativa del paciente a realizar el T7M. La elección del SS-IQCODE radica en la experiencia en su utilización (se trata del cuestionario al informador más utilizado desde su introducción por Jorm y Korten en 1998)²⁰⁴. Originariamente, los CI en general y el SS-IQCODE en particular, fueron concebidos como baterías de preguntas para obtener información sobre las capacidades, conductas o actitudes del sujeto evaluado. Sin embargo algunos CI como el SS-IQCODE han sido validados como instrumento de cribado para la demencia. La base del SS-IQCODE consiste en la comparación de las capacidades del sujeto en diversas áreas en relación a su situación 5 o 10 años antes (pudiendo con esto determinar un punto de corte para el síndrome demencial)²⁰⁵. Entre las ventajas que condicionaron la elección de la batería como método alternativo al T7M destaca independencia de factores educativos o culturales, pero la más importante es que la limitación física, cognitiva o sensorial que pudiera presentar el sujeto queda soslayada por la presencia de un informador. Presenta, además, unos índices de Sensibilidad y Especificidad aceptables para el diagnóstico de demencia (0.81 y 0.92 respectivamente)²⁰⁶. Entre los inconvenientes que tradicionalmente se atribuyen al SS-IQCODE están la dificultad para encontrar un informador fiable (como sucede en todos los CI) y la excesiva duración de la prueba (unos 10 minutos de promedio)⁴⁶⁰. Nuestra experiencia al emplear el SS-IQCODE como método de cribado alternativo ha sido muy positiva por varias razones. En primer lugar, se incrementó la Sensibilidad global de la Fase de Cribado al detectar sujetos con demencia que, debido a sus limitaciones físicas o cognitivas, pudieran haber pasado desapercibidos (concretamente 9 de 12 fueron cribados positivos). Por otra parte, no se han observado las limitaciones que la literatura atribuye a este CI en relación a la dificultad para encontrar un informador útil o excesivo tiempo de aplicación. Esto es debido a la idiosincrasia del medio que nos ocupa, con tendencia a la agrupación familiar y a la convivencia en unidades familiares de 2-3 personas de media, de manera que no resultó complicada la colaboración de un informador fiable. En este contexto, el tiempo medio de aplicación fue similar al descrito para los TNps breves (5 minutos, aproximadamente).

La aplicación del DQ quedó restringida a aquellos sujetos que, cumpliendo criterios de inclusión en la fase de cribado (residentes en el área en la fecha de prevalencia más de 6 meses en el último año y con familiares dispuestos a colaborar), hubieran fallecido en el momento de realización del cribado. Su aplicación fue necesaria en 11 sujetos (1,55%). El

DISCUSIÓN

DQ es otro CI que ha demostrado su utilidad como test de cribado de demencia, quedando restringido, por el momento, al campo de la investigación. El DQ evalúa diversos aspectos del sujeto, incluyendo alteraciones en la memoria, fallos de expresión verbal, percepción de la enfermedad (tanto por parte del paciente como de los cuidadores), y otros problemas de salud cuyo registro resultaron de utilidad para la investigación. Como desventaja cabe destacar la ausencia de una traducción validada para la población española en el momento actual. Sin embargo, los índices de $S=0.9$ y $E=1.0$ unidos a una alta fiabilidad interobservador, junto con la intención de aumentar la Sensibilidad global en la Fase de Cribado contando incluso con sujetos fallecidos supusieron un incentivo para incluir al DQ como herramienta útil en la Fase de Cribado.

En conclusión, la Fase de Cribado fue diseñada con un instrumento altamente sensible de eficacia demostrada (T7M) y con herramientas alternativas de cribado a las que se pudo recurrir en caso necesario (SS-IQCODE y DQ), a fin de minimizar las pérdidas en esta fase, evitando sesgos.

5.5. Análisis comparativo de la prevalencia de la demencia y los subtipos en una zona rural de la provincia de Valladolid

Para poder comparar la prevalencia de la demencia y la frecuencia de sus subtipos hallados en nuestra serie, se analizarán los estudios epidemiológicos de base poblacional realizados en el medio rural con metodología similar en diferentes áreas geográficas. En primer lugar, el análisis comenzará con la comparación de los principales resultados de la investigación que se presenta con los estudios más destacables realizados en España. Posteriormente, se revisarán el resto de estudios de prevalencia de la demencia en áreas rurales de Europa y del resto del mundo llevados a cabo durante las últimas décadas. El ajuste de tasas por método directo usando la *European Standard Population* (ESP) facilita la comparación de los datos de prevalencia y se especificará en aquellos casos en los que haya recurrido a dicho ajuste.

5.5.1. Prevalencia de la demencia en el medio rural español

La mayor parte de los estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de la demencia y sus subtipos documentados en nuestro país desde 1989 hasta 2011 han sido realizados sobre muestras poblacionales mixtas (tanto urbanas como rurales). A continuación se analizan los hallazgos más importantes de los principales estudios españoles que describen la prevalencia de la demencia en áreas rurales bien definidas. La **Tabla 5.4** muestra las principales características dichos estudios, incluyendo su ubicación geográfica, tamaño muestral, test de cribado/método de confirmación y prevalencia de la demencia.

Se realizará, además, un análisis de los subtipos principales de demencia en aquellos estudios en los que se haya evaluado la proporción de los mismos.

La cobertura geográfica de los estudios de prevalencia de la demencia en el medio rural abarca sobre todo la mitad Norte del país (MUNGUALDE³⁶⁵, BIDASOA³⁶², LA SELVA DEL CAMP³⁶⁶, GIRONA³⁶⁰, COGMANLLEU³⁶⁸, NEDICES²⁸⁵, TURÉGANO³⁶¹, y TOLEDO³⁵⁸) siendo en el Sur de España proporcionalmente muy escasos (ARIADNA³⁶⁷ y ALCOI³⁷¹), mientras que el único estudio insular llevado a cabo hasta la fecha es en un entorno urbano (La Laguna, Tenerife⁴⁶¹).

Los siguientes estudios reúnen una serie de condiciones metodológicas que permiten la comparación directa de la demencia global mediante las cifras de prevalencia cruda: GERONA, TURÉGANO, BIDASOA, LA SELVA DEL CAMP, TOLEDO, NEDICES, PRATICON, MUNGUALDE y ARIADNA (áreas geográficas bien definidas, estudios poblacionales de dos fases, descripción de los instrumentos de cribado/confirmación, y estratificación similar por edad y sexo). Estas condiciones excluyen del análisis a las poblaciones rurales de Alcoi/Banyeres (Alicante) y Osona (Barcelona) al presentarse en ellos estratos etarios atípicos (mayores de 40 y de 80 años, respectivamente). En los estudios con información suficiente también se analizará la frecuencia y/o prevalencia de los subtipos de demencia diagnosticados en cada área, así como la gravedad de la misma.

La **Figura 5.3** compara la prevalencia de la demencia en los principales estudios realizados en nuestro país por estratos de edad.

	ZONA	TAMAÑO MUESTRAL	TEST CRIBADO-DIAGNÓSTICO	PREVALENCIA (%)	AÑO	COMENTARIOS
VALLADOLID RURAL	Valladolid	871	T7M/SS-IQCODE/DO/CAMDEX	8,4	2009	>65 años. subtipos
GIRONA-I	Gerona	244	MEC/CAMDEX	13,9	1990	>64 años. Subtipos
GIRONA-II	Gerona	1581	MEC/CAMDEX	16,3	1990	>70 años. Subtipos
TURÉGANO	Turégano (Segovia)	503	Entrevista clínica propia*	5,2 (>65 años)	1993	>40 años. Subtipos
BIDASOA	Hondarribia (Guipuzcoa)	2000	SNES	3,5	1996	>65 años.
LA SELVA DEL CAMP	La Selva del Camp (Tarragona)	516	DSM	14,9	1996	>64 años. Subtipos
ALCOI/BANYERES	Banyeres	1831	MMSE/Blessed/DSM	3,5	1999	>45 años. Factores de riesgo
TOLEDO	Toledo	3214	MEC/DSM	7,6	2001	> 64 años. Subtipos
NEDICES	Arévalo (Ávila)	1937	MMSE/DSM	7,5	2002	>65 años, subtipos
MUNGUALDE	Mungualde (Vizcaya)	1931	MMSE/SPMSQ/DSM	9,1	2008	>65 años. Subtipos
COGMANLEU	Osona (Barcelona)	877	MMSE/DSM	25	2009	>80 años
ARIADNA	Murcia	1074	MMSE/DSM	8,7	2009	>65 años. Subtipos

DSM: Diagnostic and Statistical for Mental Disorders
MEC:Mini-Examen Cognoscitivo de Lobo
SNES:Sicilian Neuro-Epidemiological Study tasks and Questionnaire
 *Batería neuropsicológica de alteración cognitiva leve (Test de acentuación de las palabras, Wechsler memoria, Set Test, IQCODE, Trial Making Test Ay B, TdR, prueba SIN-FIS de memoria)

MMSE: Mini-mental State Examination
SPMSQ:Short Portable Mental Status Questionnaire (Test de Pfeiffer)

Tabla 5.4: Estudios de prevalencia en el medio rural español

DISCUSIÓN

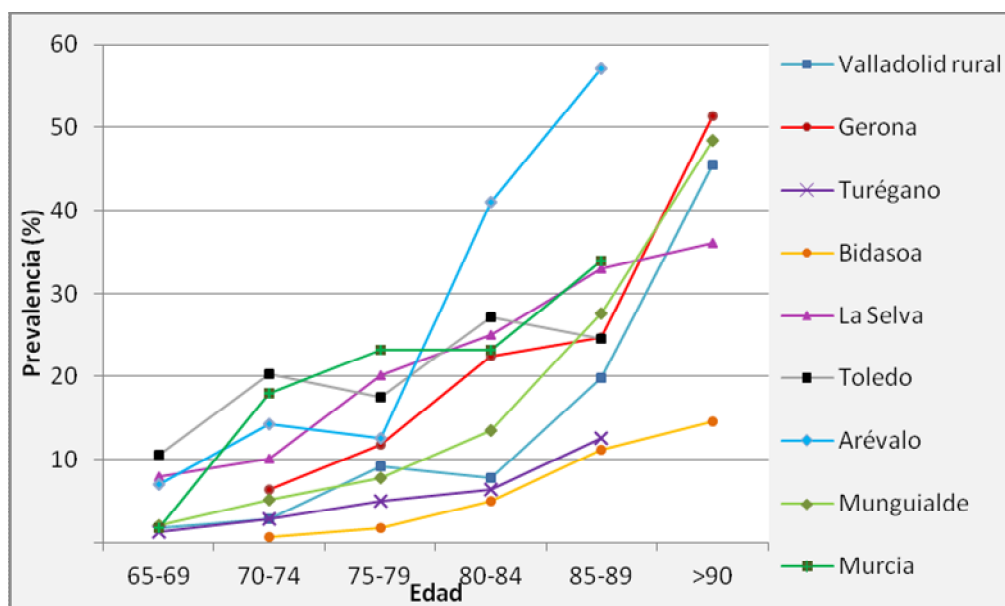


Figura 5.3: Comparación de la prevalencia de la demencia en los principales estudios rurales españoles

El estudio de la demencia en el entorno rural realizado en nuestro país hasta la fecha se centra en población anciana, sin bien el estrato etario de inicio es variable (normalmente desde los 65 años). La mayoría de los estudios del medio rural determinan, además de la prevalencia global y por estratos, la proporción y/o prevalencia de los distintos subtipos de demencia.

Las muestras son representativas de las poblaciones estudiadas, con tamaños muestrales variables, desde 244 sujetos (Girona I) hasta 3214 (Toledo). En nuestro medio fue incluida toda la población de edad igual o superior a los 65 años de los municipios incluidos en el área de estudio.

La proporción de respuesta fue variable, entre 60% y 100%, siendo la media del 80%. Dicha tasa de respuesta fue condicionada por los rechazos, cambios de domicilio, sujetos ilocalizables y fallecidos antes de la fecha de prevalencia. Entre las variables sociodemográficas estudiadas, se incluyó la escolarización y/o nivel educativo. En el presente estudio, la proporción de respuesta fue superior al 80% (81,64%).

En relación al método de cribado utilizado en la Primera Fase, los investigadores recurrieron mayoritariamente al MMSE o al MEC, utilizándose en algunas ocasiones otras herramientas como la Escala de Demencia de Blessed, el SNES (“*Sicilian Neuro-Epidemiological Study tasks and Questionnaire*”), o entrevistas clínicas específicas, ya sea

DISCUSIÓN

como herramientas de cribado principales o como instrumentos complementarios para el cribado.

La confirmación de demencia en el caso de los cribados positivos fue realizada en todos los estudios españoles en base a criterios DSM.

Como se ha detallado anteriormente, los métodos de cribado empleados en el área objeto de nuestro estudio fueron el T7M, SS-IQCODE y DQ. La confirmación diagnóstica de demencia en nuestro medio también se realizó en base a criterios DSM.

Entre los estudios realizados hasta la fecha en España existen grandes diferencias en la prevalencia de la demencia, a pesar de las similitudes metodológicas de los estudios comparados. De este modo, la prevalencia cruda de la demencia global en el área rural de Valladolid es de 8,40%, ligeramente inferior a la media de los estudios analizados (9,63%) y en un rango intermedio respecto a los realizados en Castilla y León: NEDICES (Arévalo, Ávila) y TURÉGANO (7,50% y 9,70%, respectivamente). Las mayores cifras de prevalencia observados en el medio rural español corresponden a los realizados en Cataluña, concretamente en los municipios pertenecientes al estudio GIRONA y en La Selva del Camp (16,30% y 14,90%, respectivamente). Por el contrario, las cifras de menor prevalencia halladas en España en relación a la demencia en áreas rurales corresponden al estudio vasco BIDASOA (3,50%), que analiza esta variable en Hondarribia (Guipuzcoa). Los estudios realizados en zonas centrales de España (Arévalo y Toledo) muestran cifras de prevalencia similares (7,50% y 7,60%, respectivamente) e inferiores a la media, que contrastan con las observadas en áreas de la cuenca mediterránea: Girona, Tarragona, y Murcia (con prevalencias de 16,30%, 14,90% y 8,70%, respectivamente). Este contraste entre las cifras de prevalencia observada entre el Norte de España y la cuenca mediterránea ya fue destacado por Fernandez *et al* y Bergareche *et al* al comparar las grandes diferencias de prevalencia entre el País Vasco y el Este de España^{362,365}.

La frecuencia de los subtipos principales de demencia, ha sido investigada en todos los estudios comparados, con excepción de LA SELVA DEL CAMP. Los principales hallazgos se detallan en la **Tabla 5.5**.

DISCUSIÓN

SUBTIPOS DE DEMENCIA (%)							
ESTUDIO	EA	DV	DCL	PDD	DFT	DM	DS
VALLADOLID RURAL	76,68	0,00	8,33	0,00	0,00	8,33	3,33
GERONA	40,70	38,20				11,70	9,20
TURÉGANO	72,70	18,20					9,00
BIDASOA (Hondarribia)	76,90	23,10					
TOLEDO	60,60	24,50					8,50
NEDICES (Arévalo)	71,20	21,20				5,80	
MUNGUALDE	76,00	14,30	1,70	5,10	2,30		0,60
ARIADNA (Murcia)	53,60	14,30				28,60	
EA: Enfermedad de Alzheimer				DFT: Demencia frontotemporal			
DV: Demencia vascular				DM: Demencia Mixta			
DCL: Demencia por cuerpos de Lewy				DS: Demencia secundaria			
PDD: Demencia asociada a Enfermedad de Parkinson							

Tabla 5.5: Proporción de los subtipos de demencia en el medio rural español

En el medio rural español, los subtipos más estudiados son la EA y la DV. El subtipo más frecuente de demencia es la Enfermedad de Alzheimer, oscilando entre 40,70% en el estudio GERONA y 76,90% (estudio BIDASOA). En nuestro medio, la EA es un subtipo muy frecuente (76,68%), incluso comparado con el resto de estudios de demencia en áreas rurales de la geografía española. No sucede lo mismo con la DV, no habiéndose detectado ningún caso en nuestro medio (a excepción de los incluidos en EA con enfermedad cerebrovascular asociada, clasificados como DM: 8,33%). Se trata de un hallazgo atípico en comparación con los demás estudios de demencia, dado que en éstos, la DV se perfila en general como la segunda causa más frecuente de demencia, oscilando la proporción entre 14,30% (MUNGUALDE) y 38,20% detectado en el estudio GERONA. En el medio rural de Valladolid, la segunda causa de demencia la constituyen la DCL y la DM (EA con lesiones vasculares asociadas) en las mismas proporciones (8,33%). En relación al resto de subtipos, existe una elevada variabilidad entre los diferentes estudios comparados, de manera que, o bien no han sido investigados (priorizándose los subtipos más frecuentes: EA y DV), o bien presentan tal grado de variabilidad que resulta difícil la comparación de los resultados obtenidos. Es destacable la elevada proporción de demencia mixta encontrada en el estudio ARIADNA (28,60%), superando en frecuencia a la demencia vascular y constituyendo la segunda causa de frecuencia en el medio rural de Murcia.

En relación a la DV y DM, ambas entidades se han caracterizado clásicamente por la dificultad en su diagnóstico y clasificación al no existir un consenso en cuanto a los mismos^{111,147}, lo cual ha supuesto frecuentemente un problema al tenerlas en cuenta en la mayoría de los estudios epidemiológicos. A continuación se analizan las posibles causas de

DISCUSIÓN

la escasa detección de DV en nuestra serie. Se consideran dos opciones fundamentales: causas metodológicas y causas poblacionales (factores de riesgo cardiovascular, patología vascular presente y estilo de vida).

En relación a las causas metodológicas, puede afirmarse que el test de cribado utilizado de forma prioritaria en la población (T7M) ha demostrado una elevada Sensibilidad para la demencia global ($S=0.1$), siendo especialmente eficaz para el cribado de la EA ($S=0.92$)^{416,459}, pero no es tan eficaz para la detección de demencias de otras etiologías ($S=0.89$)⁴⁵³. Este hecho puede haber ejercido cierta influencia en la escasa prevalencia de demencia asociada a patología vascular cerebral en nuestra serie (por la posibilidad de falsos negativos). En cualquier caso, consideramos que la elección del T7M como método de cribado prioritario sigue presentando más ventajas que inconvenientes ya que, en el caso del MMSE, la Sensibilidad para la detección de EA es menor ($S=0,71$) y muy baja para el cribado de demencias de otras etiologías⁴⁵³. Además, conviene incidir en la mayor capacidad del test para detectar demencias de predominio subcortical, al incluir dos subtest (fluencia verbal y TdR) que evalúan la función ejecutiva frontal.

En el presente estudio, la aplicación rigurosa de criterios NINDS-AIREN para la demencia vascular y los de EA asociada a enfermedad vascular en la Fase de Confirmación, a través del consenso clínico entre los diferentes especialistas (neurólogos, geriatra y psicóloga clínica) minimizan las posibilidades de que la escasez de DV sea atribuible a un diagnóstico erróneo en la Segunda Fase. En la actualidad, la aplicación de criterios diagnósticos restrictivos para el diagnóstico de los diferentes subtipos de demencia puede suponer un solapamiento entre algunos de ellos. En nuestro caso, se emplearon criterios restrictivos para el diagnóstico de EA posible con lesiones vasculares asociadas (clasificadas como DM), que requerían la confirmación de lesiones vasculares por neuroimagen (además de los criterios clínicos) e imponiendo límites artificiales cuestionados por algunos autores⁴⁶². Teniendo en cuenta este aspecto, la aplicación de criterios clínicos de manera estricta probablemente hubiera supuesto el hallazgo de algún caso de DV, a expensas de una disminución de los de DM (existiendo por tanto un posible solapamiento entre los casos de DV y DM clasificados como “EA posible con lesiones vasculares asociadas”). Este aspecto ya había sido descrito en otros estudios españoles, de manera que Gascón-Bayarri *et al* analizaron este mismo fenómeno en el estudio PRATICON³⁴⁰. En cualquier caso, aparte de las citadas causas metodológicas,

DISCUSIÓN

consideramos que la baja prevalencia de DV en la población estudiada es real ya que, en comparación con los demás estudios realizados en el medio español, la prevalencia de DV (incluso considerando algún caso entre la DM detectada en nuestro medio) sigue siendo muy inferior.

Se exponen a continuación las posibles causas atribuibles a la población de la escasa casuística de DV apreciada en el conjunto de la misma. La relación entre ictus previo y DV es indiscutible, ya que se encuentra entre sus criterios diagnósticos¹¹¹ pero, por otra parte, este antecedente también aumenta el riesgo de demencia global y EA⁴⁴⁶ (por lo no puede considerarse como una causa exclusiva de DV). La *Odds Ratio* de demencia en los pacientes con antecedente de ictus en nuestro estudio es de 5,9 (IC 95%:2,8-12,5). La consideración de los FRCV recogidos en nuestro medio para explicar la escasez de casos de DV es una tarea extremadamente compleja, debido a que los mismos factores de riesgo que de una manera teórica aumentarían el riesgo de DV, también lo hacen con la EA. De este modo, una revisión sistemática que incluyó estudios poblacionales longitudinales que valoraban la incidencia de la demencia en relación a la DM, dislipemia, obesidad e HTA, concluyó que los cuatro factores se asociaron a mayor riesgo de demencia global, siendo los más consistentes DM y obesidad (OR=1,5 en ambos casos)⁴⁴².

Los FRCV hallados en nuestro medio y la proporción respecto a la población estudiada son: HTA (56,25%), DM (16,45%), tabaquismo (“ha fumado alguna vez”:35,56%), sedentarismo (20,81%) y enolismo (25,43%). El IMC medio es de 28,33 Kg/m² ±4,43. La patología vascular detectada en la población estudiada y su proporción se concreta en cardiopatía isquémica (10,83%) e ictus (5,48%). Puede afirmarse que no difieren de manera significativa con los encontrados en estudios similares del entorno. De este modo, en el estudio NEDICES, que incluye una extensa muestra de 5000 sujetos de 3 zonas del centro de España (2 urbanas y una rural), encontramos los siguientes datos: HTA (43,3%), DM (16,6%), cardiopatía isquémica (10,1%) e ictus (7,6%)²⁸⁵.

Por otra parte, durante la primera década del Siglo XXI se han realizado en España 11 estudios de base poblacional y metodología similar que comparan los FRCV en 10 Comunidades Autónomas desde 2000-2010, analizados en el estudio DARIOS⁴⁶³: ARTPER (Cataluña-Barcelona)⁴⁶⁴, CDC (Canarias)⁴⁶⁵, CORSAIB (Islas Baleares)⁴⁶⁶, DINO (Murcia)⁴⁶⁷, DRECA-2 (Andalucía)⁴⁶⁸, HERMEX (Extremadura)⁴⁶⁹, PREDIMERC

DISCUSIÓN

(Madrid)⁴⁷⁰, RECCyL (Castilla y León)⁴⁷¹, REGICOR (Cataluña-Girona)⁴⁷², RIVANA (Navarra)⁴⁷³ y TALAVERA (Castilla-La Mancha)⁴⁷⁴. Como se puede observar en la **Tabla 5.6** existe, por norma general, una menor prevalencia de FRCV en Castilla y León en comparación con la media de los demás estudios analizados.

Los últimos datos de *European Society Of Cardiology* señalan un descenso en la mortalidad cardiovascular en Europa en su último informe, destacando el mayor control de la HTA y la dislipemia. Sin embargo, se señala que existe una tendencia al alza de la DM y la obesidad, mientras que no se consigue disminuir el hábito tabáquico ni evitar el sedentarismo, pese a los esfuerzos de las Autoridades Sanitarias⁴⁷⁵. Comparando los diversos FRCV con otros países del entorno europeo puede afirmarse que España presenta unas cifras de prevalencia intermedia para todos ellos, siendo por lo general inferior a la observada en los países del Este de Europa⁴⁷⁶.

	RECCyL	DARIOS (media)
Varones, n	1.198	13.425
Glucemia, mg/dl	102 (101-104)	105 (103-106)
GB alterada, %	12 (10-14)	12 (10-14)
DM diagnosticada, %	7 (6-9)	13 (10-15)
DM real, %	11 (10-13)	16 (14-18)
PAS, mm Hg	130 (129-131)	131 (128-133)
PAD, mm Hg	79 (79-80)	79 (78-80)
HTA diagnosticada, %	19 (17-22)	29 (26-33)
HTA real, %	44 (41-46)	47 (42-51)
Mujeres, n	1.238	15.462
Glucemia, mg/dl	96 (94-97)	97 (95-99)
GB alterada, %	6 (5-8)	6 (5-7)
DM diagnosticada, %	5 (4-6)	10 (8-11)
DM real, %	7 (6-8)	11 (9-13)
PAS, mm Hg	127 (126-128)	122 (121-126)
PAD, mm Hg	77 (77-78)	75 (74-77)
HTA diagnosticada, %	22 (20-24)	29 (25-33)
HTA real, %	39 (36-41)	39 (34-43)
DM: Diabetes Mellitus; DM real: DM diagnosticada + glucemia \geq 126 mg/dl; GB alterada: glucemia basal en participantes sin DM diagnosticada de 100-125 mg/dl; HTA: hipertensión arterial; HTA real: HTA diagnosticada+PAS/PAD \geq 140/90 mmHg; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica. 95% Los datos expresan media (Intervalo de confianza del 95%)		

Tabla 5.6: Glucemia, PAS y PAD y prevalencia de DM e HTA estandarizados a la población europea comparando los datos de Castilla y León (RECCyL) con la media de los resultados del estudio DARIOS⁴⁶³.

DISCUSIÓN

En la población estudiada existen dos factores que pudieran estar en relación con un menor impacto de la patología cardiovascular y, consecuentemente de la DV: la dieta y la actividad física. Un ensayo clínico multicéntrico realizado recientemente en nuestro país concluye que existe una asociación inversa entre la dieta mediterránea y el riesgo cardiovascular⁴⁷⁷. En dicho estudio, existía un RR de 0,70 (IC 95%: 0,54-0,92) y de 0,72 (IC 95%: 0,54-0,96) en grupos expuestos a una dieta rica en aceite de oliva virgen y en nueces frente al grupo control. La denominada dieta mediterránea se basa fundamentalmente en la presencia de cantidades diarias elevadas de aceite de oliva, frutas, verduras y cereales; cantidades moderadas de aves de corral y pescado; y escasas cantidades de carne roja, carne procesada y dulces, junto con un consumo moderado de vino en las comidas⁴⁷⁸.

Pero, más allá de la relación entre la dieta mediterránea y el menor riesgo cardiovascular, la evidencia a favor del efecto protector que ésta ejerce sobre la salud del individuo es cada vez mayor. La dieta mediterránea se asocia un aumento de la supervivencia en general y a una reducción en la mortalidad por cáncer⁴⁷⁹⁻⁴⁸¹. La relación entre el efecto protector de la dieta mediterránea sobre el riesgo de demencia es cada vez más consistente. De este modo, durante los últimos años, diversos estudios han confirmado el efecto beneficioso de este tipo de dieta sobre el riesgo de deterioro cognitivo en general y EA en particular^{482,483}. Por otra parte, un estudio de cohortes realizado sobre una muestra extraída del estudio multicéntrico REGARDS (*REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke*) realizado entre 2003-2007, recientemente publicado, concluye que existe una relación inversa entre la adherencia a la dieta mediterránea y el deterioro cognitivo (OR=0,87; IC 95%: 0,76-1)⁴⁸⁴.

La gastronomía típica del área estudiada se enmarca en el contexto de la cocina tradicional castellana que mantiene los rasgos comunes de la dieta mediterránea comentados anteriormente.

En relación al ejercicio físico observado nuestra serie, destaca que aproximadamente el 80% realiza algún tipo de actividad física, lo cual es bastante llamativo en una población anciana. La realización de actividad física de forma regular y/o ejercicio aerobio se asocia con un descenso de la mortalidad cardiovascular⁴⁸⁵. Por otra parte, la falta de ejercicio físico se correlaciona con un aumento del riesgo de otras enfermedades crónicas y se puede

DISCUSIÓN

asociar a un impacto negativo en la calidad de vida. Las recomendaciones de la OMS en relación a la práctica de actividad física es de al menos 2,5 horas semanales de ejercicio físico moderado o 75 minutos de ejercicio intenso, remarcando los beneficios del aumento de su intensidad, duración o del trabajo sobre grupos musculares específicos⁴⁸⁶. Los datos recogidos en nuestro medio describen una actividad física moderada semanal en más la mitad de la población estudiada (50,08%), mientras que la actividad es intensa en casi la décima parte de la misma (8,58%), por lo que puede afirmarse se trata de una población físicamente activa. Existe una proporción escasa de sedentarismo (20,81%), dato hasta cierto punto comprensible en el contexto de una población anciana y con limitaciones físicas y/o enfermedades crónicas. Según estimaciones recientes, la inactividad física puede suponer hasta un 9% de la mortalidad prematura en todo el mundo y pudiera ser responsable de hasta el 6% de la enfermedad coronaria total⁴⁸⁷.

La gravedad o intensidad de la demencia es una variable analizada en algunos de los estudios realizados en el medio rural de nuestro país. En nuestro estudio, la gravedad de la demencia se ha establecido mediante las escalas CDR y GDS. El hecho de haber recurrido a dos escalas de gravedad implica una valoración más completa de: función cognitiva, clasificación funcional y trastornos conductuales. Para homogeneizar la comparación de los resultados entre los estudios españoles, se ha utilizado la escala *Clinical Dementia Rating* (CDR) en el área rural de Valladolid. Los principales hallazgos en cuanto a la intensidad de los demás estudios españoles pueden observarse en la **Tabla 5.7** En ella se muestran las proporciones de las tres categorías de gravedad en relación al número total de casos de demencia de cada estudio.

INTENSIDAD DE LA DEMENCIA (%)			
ESTUDIO	Leve	Moderada	Grave
VALLADOLID RURAL	31,66	28,34	40,00
GERONA	67,6*	18,50	13,90
LA SELVA DEL CAMP	48,40	29,70	21,90
TOLEDO	27,50	28,50	44,00
NEDICES (Arévalo)	23,10	59,60	17,30

*En el estudio GERONA se asume la fusión de las categorías "Mínima" y "Leve"

Tabla 5.7: Intensidad de la demencia en los estudios españoles de demencia en medio rural (CDR)

En el análisis comparativo de la intensidad de los diferentes grados de demencia hallados en el medio rural español, se evidencia una gran variabilidad entre los diferentes estudios

DISCUSIÓN

realizados. Puede afirmarse que la demencia leve-moderada es la categoría más frecuente en cuanto a la gravedad de la demencia, salvo en el estudio de las áreas rurales de Valladolid y Toledo donde la demencia grave supera el 40% (40% y 44%, respectivamente). Este hecho es destacable dado que en el resto de estudios analizados, la demencia grave es el grado de intensidad más infrecuente: 13,9%, 21,9% y 17,3% en los estudios de GERONA, LA SELVA DEL CAMP y NEDICES, respectivamente. Resulta llamativa la disparidad de criterios utilizados para la estratificación de la gravedad de demencia, de manera que en Arévalo, Toledo y en este estudio se recurre al CDR, mientras que en La Selva del Camp y Gerona se emplean criterios DSM y CAMDEX respectivamente. Dado que las diferentes escalas y criterios de clasificación de la intensidad de demencia han sido validados en los medios en los que se aplican, resulta improbable que las diferencias locales observadas sean atribuibles únicamente a aspectos metodológicos. La aplicación de escala *Global Deterioration Staging* (GDS), que clasifica a los individuos estudiados según la gravedad de la demencia en: demencia leve (GDS=4), demencia moderada (GDS=5), demencia moderada-avanzada (GDS=6) y demencia grave (GDS=7), no muestra grandes diferencias respecto a la CDR. De este modo, si asimilamos en nuestra serie los grados de GDS 6 y 7 (demencia moderada-avanzada y grave) a CDR=3 (demencia grave), las proporciones de demencia en estadios avanzados son muy similares (43,32% en la GDS y 40,00% en la CDR).

5.5.2. Prevalencia de la demencia en el medio rural europeo

La mayor parte de los datos de prevalencia en Europa han sido aportados por el proyecto multicéntrico EURODEM y EuroCoDe^{344-346,352,430}. La revisión de éste grupo de estudio abarca un elevado número de estudios de prevalencia, investigando esta variable en los medios urbano, semi-urbano y rural.

La prevalencia de la demencia en la población mayor de 65 años en Europa se sitúa entre una horquilla porcentual de 5,9%-9,4%, siendo la prevalencia media del 6,4%. El ajuste de tasas a la ESP permite la comparación de la prevalencia obtenida en nuestro medio con la media europea. De este modo, la prevalencia ajustada por edad en la zona rural de Valladolid es muy similar a la media europea (6,3% frente a 6,4%), mientras que la prevalencia ajustada por edad y sexo es ligeramente inferior (5,9% frente a 6,4%). Existen algunas diferencias en cuanto a la razón de incremento de la prevalencia si se comparan los

DISCUSIÓN

estratos etarios de nuestro estudio y el modelo europeo. En el modelo europeo, la prevalencia en estratos quinquenales, desde los 65 hasta los 95 años es: 1,4%, 4,1%, 5,7%, 13%, 21,6% y 32%, respectivamente. En la población rural de Valladolid, las prevalencias en estratos etarios equivalentes es de 1,7%, 2,8%, 9,1%, 7,8%, 19,7% y 45%. Se observa por tanto un incremento más suave en nuestro medio en estratos iniciales, existiendo sin embargo una prevalencia superior en estratos de mayor edad en comparación con el modelo europeo.

La prevalencia de los principales subtipos de demencia también ha sido estudiada a nivel europeo en el contexto del proyecto EURODEM, de manera que se ha logrado establecer que el subtipo más frecuente es la EA, seguida de la DV. Se concluye asimismo que la EA es el subtipo más frecuente en todos los grupos etarios, que su prevalencia se incrementa de forma progresiva con la edad y que es mayor en mujeres (sobre todo en edades muy avanzadas). Las conclusiones en relación a la DV en Europa son más limitadas debido al menor consenso en relación a los criterios diagnósticos y a la escasez del estudio de este subtipo. En cualquier caso, puede afirmarse que la DV también aumenta con la edad, siendo por lo general mayor en varones. En nuestro medio existe, de manera similar al resto de Europa un predominio de la EA frente al resto de subtipos de demencia en todos los grupos etarios y es más frecuente en las mujeres de todos los grupos de edad. Dicha prevalencia se incrementa exponencialmente desde los 65 años, alcanzando cifras máximas del 42,42% en mujeres mayores de 90 años (comparada con la prevalencia de 14,29% en varones de la misma edad). Como se ha comentado anteriormente, no se ha diagnosticado ningún caso de DV en nuestro medio.

La **Tabla 5.8** compara los estudios realizados en el medio rural de diferentes muestras europeas, desde el año 1994 hasta 2009. La distribución geográfica de los estudios realizados en Europa muestra una cobertura importante en el medio rural de EUR A (OMS), destacando los realizados en Italia^{312,399,488-494}.

Por otra parte, se han documentado también importantes estudios de prevalencia en otras regiones EUR A como los llevados a cabo en Bélgica, Holanda, Reino Unido, y EUR B (concretamente en Polonia y Turquía).

Es importante señalar la convergencia metodológica que presentan los estudios expuestos, tratándose todos ellos de estudios poblacionales, puerta a puerta y de dos fases. De manera

DISCUSIÓN

similar a otros estudios, la muestra se selecciona sobre la población anciana de la zona, partiendo de un estrato de edad que varía entre los 55 y los 75 años.

El método de cribado más empleado, nuevamente, es el MMSE. La confirmación suele realizarse sobre aquellos individuos cuyo resultado ha sido positivo en el cribado y lo más frecuente es realizar el diagnóstico en base a criterios DSM.

Se destacan a continuación las conclusiones más significativas de los estudios de prevalencia europeos.

Los estudios realizados en el norte de EUR A (Amberes, Zwolle y Cambridgeshire) son metodológicamente similares en cuanto al sistema de cribado y confirmación (MMSE, evaluación con el CAMDEX y diagnóstico con criterios DSM), sin embargo existen algunas diferencias en cuanto a las muestras seleccionadas (en Cambridgeshire la muestra sólo incluye a mujeres de 70-79 años, mientras que en Amberes y Zwolle, se evalúan sujetos mayores de 65 años).

En estos estudios se halló relación entre el nivel educativo y la prevalencia de demencia, siendo ésta más frecuente en sujetos con menor formación académica. Por último, en el análisis de los subtipos de demencia, se concluyó que el subtipo más frecuente es la enfermedad de Alzheimer, seguido en frecuencia por la demencia vascular.

Los estudios de prevalencia llevados a cabo en Sicilia, concretamente en los municipios de San Teodoro y Triona aportaron unos resultados interesantes. Desde el punto de vista metodológico, no existían en estos estudios grandes diferencias frente a otros estudios italianos o europeos (cribado mediante MMSE y confirmación en base a criterios DSM). Sin embargo, se hallaron unas cifras de prevalencia superiores a la media europea (6,4%). En el caso de San Teodoro, la prevalencia fue de 7,1%, ligeramente superior, mientras que en Triona ésta fue de 21,9%, muy superior a la media europea. Se realizó, además, el estudio de los subtipos, siendo la EA y la DV de nuevo los más frecuentes. Los autores relacionaron el bajo nivel educativo y las altas cifras de tensión arterial con la elevada prevalencia observada en las zonas estudiadas.

ZONA	TAMAÑO MUESTRAL	PREVALENCIA DEMENCIA (%)	TEST CRIBADO-DIAGNÓSTICO	AÑO	INVESTIGADOR	COMENTARIOS
AMBERES (BELGICA)	1736	9	MMSE/DSM	1994	Roelands M, et al	>65. Subtipos
GDANSKI (POLONIA)	1000	6,7	MMSE/CIE	2007	Bdzan LB, et al	>60 años. Subtipos
ZWOLLE (HOLANDA)	2191	6,5	MMSE/DSM/CAMDEX	1998	Boersma F, et al	>65 años. No subtipos. Gravedad.
CAMBRIDGESHIRE (REINO UNIDO)	410	7	CAMDEX	1989	Brayne C, et al	Mujeres 70-79 años.
L'AQUILA (ITALIA)	1147	8	MMSE/DSM	1996	Prencipe M, et al	>65 años. Subtipos
TROINA (SICILIA, ITALIA)	365	21,9	MMSE/DSM	1996	D Alessandro R, et al	>74 años
PAVIA (ITALIA)	2442	11,8	MMSE/DSM/CAMDEX/CAMCOG	2001	Cristina S, et al	>65 años. No subtipos.
SAN TEODORO (SICILIA, ITALIA)	374	7,1	DSM	2009	Spada RS, et al	60-85 años. Subtipos.
ESKISEHIR (TUROUJA)	3100	8,4	MMSE/CIE-10	2007	Arlantas D, et al	>55 años. Alzheimer y demencia secundaria

MMSE: Mini-mental State Examination
DSM: Diagnostic and Statistical for Mental Disorders
CIE: Clasificación Internacional de enfermedades
CAMDEX: The Cambridge Mental Disorders for the Elderly Examination
CAMCOG: Cambridge Cognitive Examination

Tabla 5.8: Estudios de prevalencia (demencia) en el medio rural europeo

DISCUSIÓN

Los estudios pertenecientes a la región EUR B comprenden aquéllos realizados en Polonia y Turquía. En Polonia, el estudio de prevalencia rural en el municipio de Gdansk mostró algunas diferencias metodológicas en relación con otros estudios del entorno, concretamente en el uso de criterios CIE para el diagnóstico. También se estudió la proporción de los subtipos de demencia. La prevalencia fue del 6,5%, sin presentar, por tanto, grandes diferencias respecto a la media europea. El estudio realizado en un área rural de Turquía (Eskisehir) difería de otros estudios europeos en el uso de criterios CIE, en relación a la metodología, y que se centraba en el estudio de la EA y de las demencias secundarias. Por ello la muestra comenzaba en un grupo etario menor que lo que venía siendo habitual en los estudios de prevalencia expuestos con anterioridad (55 años). La prevalencia global de demencia en Eskisehir fue de 8,4%.

Existe cierta disparidad metodológica que impide una comparación precisa de la prevalencia de nuestro medio con el resto de estudios rurales europeos. Comparando las prevalencias crudas entre estudios de metodología similar, puede afirmarse que la prevalencia determinada en nuestro medio de demencia global presenta se encuentra en un rango, similar al estudio de L'Aquila (Italia, con una prevalencia de 8%), pero superior a zonas del Norte de Europa (Zwolle, con una prevalencia de 6,5%), aunque lejos de la elevada prevalencia observada en Pavia (Italia) o Amberes (Bélgica), con prevalencias de 9% y 11,8% respectivamente.

5.5.3. La demencia en el medio rural mundial

La prevalencia mundial de la demencia se sitúa de forma mayoritaria en la franja comprendida entre el 5% y el 7%, encontrándose áreas de muy baja prevalencia (2,07% en África Subsahariana) y zonas con altas cifras de prevalencia (hasta 8,50% en Latinoamérica)⁴⁹⁵. Tras el ajuste de tasas sobre la prevalencia de la demencia global obtenida en nuestro medio, la prevalencia de 5,90% (ajuste por edad y sexo) sitúa a la población estudiada en el medio rural de Valladolid en unas cifras intermedias de prevalencia a nivel mundial.

Pese a las dificultades encontradas debido a la disparidad metodológica y de criterios diagnósticos en relación al estudio de los subtipos de demencia, existe un elevado consenso en que, en orden decreciente, los subtipos más frecuentes son: enfermedad de Alzheimer,

DISCUSIÓN

demencia vascular, demencia por cuerpos de Lewy, Demencia frontotemporal y, por último, demencia asociada a enfermedad de Parkinson^{76,148,338,341-343}. Se acepta que más de la mitad de las demencias a nivel mundial son debidas a la EA. En nuestro medio, la EA se observa en el 76,68% de los sujetos con diagnóstico de demencia, por lo que se consolida como el subtipo más frecuente. Son más atípicos, sin embargo, los resultados encontrados en la población evaluada sobre la DV y la DFT. Mientras que a nivel mundial la DV y la DFT son la segunda y cuarta causas respectivas de demencia, en la población analizada en el presente trabajo no se ha documentado ningún caso. En la población estudiada sí que se han diagnosticado casos de DCL, alcanzando el 8,33% de la población con diagnóstico de demencia (la misma proporción que la demencia mixta) pero en cualquier caso, con cifras inferiores a la proporción estimada de DCL a nivel mundial (15%-30%).

La revisión de la prevalencia rural de la demencia a nivel mundial muestra que se han realizado diversos estudios epidemiológicos desde el año 1981 hasta la época actual. La mayor parte de estos estudios comparten similitudes metodológicas, tratándose de estudios poblacionales de dos fases, cuyo objetivo principal es determinar la prevalencia global de la demencia y sus subtipos.

La mayor disparidad desde el punto de vista metodológico se encuentra en la elección del método de cribado y los criterios diagnósticos de demencia, si bien existe un predominio de MMSE y DSM respectivamente.

La **Tabla 5.9** muestra un resumen de los estudios con muestras rurales revisados a nivel mundial, incluyéndose la región según la clasificación OMS a la que pertenecen los países en los que se han llevado a cabo. También se detalla la zona estudiada, así como el tamaño muestral, métodos de cribado/criterios diagnósticos y, por último, la prevalencia en cada uno de los estudios.

En las Américas, se han descrito estudios rurales en EEUU (Estados de Carolina del Sur y Mississippi). En Asia (WPR A, WPR B, SEAR D), equivalentes a las regiones de Asia Sudoriental-Pacífico Occidental según la clasificación por GDB de la OMS se han realizado estudios en Japón, China, India, y en la República de Corea. Por último, en África (SEAR D) se ha documentado un estudio en la República de Benín, en África

DISCUSIÓN

occidental. A continuación se analizan las características y hallazgos más relevantes de los estudios mencionados^{334,496-514}.

Los estudios realizados en EEUU fueron llevados a cabo en las localidades de Piedmont (Carolina del Sur) y Copiah (Mississippi). Lo más llamativo y novedoso de estos estudios fue la comparación interracial entre afroamericanos y caucásicos para estudiar la prevalencia. Por otra parte, se estudió la influencia del nivel educativo en la demencia, sus subtipos, y la gravedad de los casos analizados. Con cifras de prevalencia comprendidas entre 7% y 16%, la conclusión en ambos estudios es que no existe una influencia de la etnia en la misma.

Al comparar la prevalencia detectada en nuestro medio con las región de la OMS AMR A, el estudio llevado cabo en Piedmont (Carolina del Sur) revela una prevalencia muy superior a la detectada en nuestro medio (16%). En este medio, la frecuencia de los subtipos de demencia fue la siguiente en orden decreciente: EA (66%), DV (12%) y DS (secundaria a enolismo, 10%). Puede observarse cómo la distribución de la frecuencia de los subtipos sigue en el estudio de Piedmont un patrón más acorde al de otros estudios (predominio de EA sobre el resto de subtipos y DV como segunda causa más frecuente), contrastando con nuestro estudio donde no existen casos de DV.

En la región WPR A, existen numerosos estudios comparables al nuestro debido a las semejanzas en sus diseños. En Japón se han realizado numerosos estudios de prevalencia, desde 1989 hasta 2010, en las localidades de Miki-Cho, Hisayama, Kyoko, Hanazono-Mura, Aichi, Daisen-Cho, Ama-Cho, Tajiri y en zonas rurales de Okinawa. Una característica de la población japonesa a destacar el envejecimiento poblacional como consecuencia de su elevada esperanza de vida, circunstancia de especial relevancia en las zonas rurales⁵¹⁵. La población estudiada en las áreas rurales de Japón es mayor de 65 años, y forma parte de muestras comprendidas entre 201 sujetos (Hanazono-Mura) y 3.754 (Miki-Cho). No se aprecian diferencias metodológicas relevantes en el diseño de los estudios de demencia en Japón con respecto a los homólogos occidentales, salvo el uso de algunos tests de cribado infrecuentes en Occidente como el *Hasegawa's Dementia Scale-Revised* (HDS-R) y otros de menor uso como el *Clinical Dementia Rating* (CDR) o el *Dementia Screening Test* (DST).

DISCUSIÓN

REGIÓN OMS	PAÍS	ZONA	TAMAÑO MUESTRAL	PREVALENCIA DEMENCIA (%)	TEST CRIBADO-DIAGNÓSTICO	AÑO	INVESTIGADOR	COMENTARIOS
AMR A	EEUU	COPIAH, MISSISSIPPI PEDMONT, CAROLINA DEL SUR	1464	7	DSM	1981	Schoenberg BS, et al	>80 años. Demencia grave. Subtipos. Comparación interracial.
			164	16	DSM	1991	Heyman A, et al	>65 años. Subtipos.
WPR A	JAPON	MIKI-CHO HISAYAMA KYOKO HANAZONO-MIURA OKINAWA AICHI DAISEN-CHO AMA-CHO TAJIRI	3754	4,1	DSM	1989	Fukunishi I, et al	>65 años. Subtipos
			887	6,7	MMSE/DSM	1990	Kawano H, et al	>65 años. Subtipos
			3132	4,8	DSM	1998	Nakajima K, et al	>65 años. Subtipos
			201	8,5	HDS-R	1999	Shiba M, et al	>65 años. Subtipos
			3524	6,7	MMSE/DSM	1999	Ishii H, et al	>65 años. Subtipos
			3302	4,8	MMSE/DSM	2001	Shibayama, et al	>65 años. Subtipos
			1851	3,6	DSM	2007	Wakutani, et al	>65 años. Subtipos
			924	11	MMSE/CDR/DSM	2009	Wada-Isoe K, et al	>65 años. Subtipos
			2066	8	MMSE/DST/NINCDS-ADRDA	1995	Ogura C, et al	>65 años. Subtipos
			WPR B	CHINA	TAIWAN (rural) KINMEN SHANGAI (rural) LINXIAN ANHUI	5297	2	MMSE/DSM
1736	2,5	DSM				1998	Liu HC, et al	>65 años. Subtipos. Seguimiento a 2 años.
17018	3	MMSE/DSM				2001	Zhou B, et al	>55 años. Incluye zona urbana y 14 rurales.
16095	2,32	MMSE/DSM				2006	Zhou DF, et al	>50 años. Subtipos.
2917	7,2	GMS-AGECAT				2011	Chen R, et al	>65 años. Subtipos
COREA DEL SUR	GUSHAN YONCHON	2913				7,3	MMSE/DSM	2009
		2171	9,5	MMSE/NINCDS-ADRDA	1998	Woo J, et al	>65 años. Subtipos	
		SEAR D	INDIA	MADRAS	750	3,5	GMS	1997
AFR D	BENIN				COTONOU	502	2,6	CSI-D/DSM

MMSE: Mini-mental State Examination
DSM: Diagnostic and Statistical for Mental Disorders
CE: Clasificación Internacional de enfermedades
GMS: Geriatric mental Scale
HDS-R: Hasegawa's Dementia Scale-Revised
CDR: Clinical Dementia Rating
DST: Dementia Screening Test
CSI-D: Community Screening Test For Dementia

Tabla 5.9: Prevalencia de la demencia rural en el mundo

DISCUSIÓN

El test de cribado más frecuentemente utilizado en los estudios japoneses es el MMSE, mientras que la confirmación diagnóstica se realiza en base a criterios DSM. La prevalencia cruda detectada en Japón varía entre 3,6% (Daisen-Cho) y 11% (Ama-Cho). Las cifras de prevalencia más cercanas a las encontradas en nuestro medio se hallan en las áreas de Tajiri y Hanazono-Mura (8% y 8,5%, respectivamente). En relación al estudio de los diferentes subtipos de demencia en Japón, existe cierto consenso en que el subtipo más frecuente es la EA, seguido de la DV^{332,501,503}. En el estudio realizado en Ama-Cho⁵⁰³ se establece la siguiente prevalencia de los subtipos de demencia: EA (7%), DV (1,7%), PDD (0,74%), DCL (0,53%) y DFT (0,11%). Se concluye además, que la EA es más frecuente en mujeres y que la DV lo es en varones, coincidiendo con las estimaciones realizadas en otros estudios con distinto trasfondo geográfico^{75,338,351}.

En la región WPR B, destacan los estudios epidemiológicos sobre demencia en China y Corea del Sur.

La prevalencia en áreas rurales de China también ha sido ampliamente estudiada desde 1995 hasta 2011. Las localidades incluidas en los diversos estudios realizados en este periodo fueron: Kinmen, Linxian, Anhui, y áreas rurales de Taiwán y Shangai. Se han documentado dos estudios de prevalencia de la demencia en Corea del Sur, concretamente en áreas rurales de Gushan y Yonchon.

En el aspecto metodológico, la mayoría de los estudios se basaron en la entrevista puerta a puerta como cribado, mediante el MMSE y la confirmación en segunda fase con criterios DSM. En el estudio realizado en Anhui, sin embargo, se empleó el *Geriatric Mental State* (GMS). Lo más frecuente en cuanto a la selección de la muestra fue la elección de sujetos mayores de 65 años.

En los estudios realizados en China, aparte de la prevalencia global de demencia, con frecuencia se analizó la distribución de los diferentes subtipos. En el estudio de los diferentes subtipos de demencia, destaca el predominio de la EA y la DV (aunque es más frecuente la EA en todos los estudios revisados), mientras que del resto de subtipos destaca la escasez de información en este país. La EA es más frecuente en mujeres y su prevalencia se incrementa con la edad. También es más frecuente en zonas rurales, al contrario que la DV, más frecuente en varones y en zonas urbanas.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en los estudios realizados en WPR B mostraron varias conclusiones importantes:

- En base a las cifras de prevalencia comprendidas entre 2% y 9,5%, ésta es menor que la encontrada en la mayor parte de países Occidentales y más específicamente, inferior a la detectada en nuestro medio. En determinados estudios, pese al ajuste de tasas por edad, la cifra sigue siendo inferior a detectada en nuestro medio (2,71% frente a 6,3%)⁵⁰⁷. La prevalencia hallada en los estudios realizados en china es similar a la de su entorno (Asia oriental, donde la prevalencia ajustada es 4,19%).
- La prevalencia de la demencia en China es mayor en el medio rural y más frecuente en mujeres, independientemente del medio (urbano o rural).
- Se hallaron posibles factores de riesgo en el desarrollo de la demencia (edad, estado civil, grado académico) y de protección (tareas de ocio como ver la televisión, jugar al póquer o al ajedrez, llevar a cabo tareas de cuidador, etc...) ⁵⁰⁹.

Existen, de manera dispersa, otros estudios en zonas rurales en determinadas regiones de la India y Benín, concretamente en las áreas de Madras (India) y Cotonou (Benín).

En el estudio realizado en Madras en 1997, se empleó el *Geriatric Mental State* (GMS) en una única fase, a sujetos mayores de 60 años seleccionados de la población de manera aleatorizada y por estratos. No se realizó el estudio de los subtipos de demencia y los resultados de prevalencia de la demencia fueron de 3,5 %, mayor que en el medio urbano de la India. Otras conclusiones del estudio fueron el incremento progresivo de la prevalencia con la edad y la nula influencia del sexo en la prevalencia de la muestra estudiada.

En una región rural de los alrededores de Cotonou (Benín), el estudio de prevalencia realizado en 2009 reveló que la demencia alcanzada en dicha zona se situaba en el 2,6%. La metodología empleada fue el estudio poblacional con una muestra de sujetos mayores de 65 años. Las conclusiones fueron que la demencia rural es menos prevalente que la urbana en Benín³²⁴, con mayor prevalencia conforme mayor es la edad y ligeramente más frecuente en mujeres.

DISCUSIÓN

En los dos últimos estudios se observan cifras de prevalencia inferiores a las observadas a nuestro medio, lo cual no es de extrañar dado el entorno geográfico al que pertenecen (Asia Central y África subsahariana). En cualquier caso, la prevalencia detectada en Madras y Cotonu son inferiores a las publicadas para sus respectivas regiones por el informe de *Alzheimer's Disease International* de 2010.

En la comparación de los estudios epidemiológicos de la demencia a nivel mundial, no puede pasarse por alto el metaanálisis realizado por Russ *et al* publicado recientemente en *International Journal of Epidemiology* (“*Geographical variation in dementia: systematic review with meta-analysis*”) ³⁷³. El objetivo fundamental de esta publicación fue el análisis de las variaciones geográficas de la prevalencia de la demencia a nivel mundial, con el fin de poner de manifiesto si existían diferencias en relación al medio (nacional, regional, rural o urbano). Los resultados generales del metaanálisis en cuanto a la asociación entre ruralidad y demencia destacaron una asociación discreta entre ruralidad y demencia global (OR=1,11; IC 90%: 0,79-1,57), mientras que dicha asociación entre ruralidad y EA era mucho más evidente (OR=1,50; IC 90%: 1,33-1,69) y mucho menor entre la misma y DV (OR=1,09; IC 90%: 0,65-1,83). Además, hace hincapié en que la vida rural desde edades tempranas se asocia a mayor riesgo de EA. En nuestro país, los estudios que incluyen muestras mixtas (en medios urbano y rural) son por el momento escasos, y por ello no existe evidencia suficiente que permita estimar la relación entre ruralidad y demencia. Sin embargo, sí que se pueden comparar las cifras crudas de prevalencia detectadas en los diferentes estudios realizados en España, (ver **Tabla 1.21: Estudios de prevalencia de la demencia en España 1999-2011**). De este modo, si se comparan estudios de metodología similar (de base poblacional, dos fases y con estratos de edad similares a nuestra población), puede afirmarse que la prevalencia de la demencia global hallada en el presente estudio (8,4%) se encuentra en un rango intermedio al detectado en los estudios de prevalencia en el medio rural español. En los estudios mencionados, dichas cifras oscilan entre 3,5% y 14,9% (estudios BIDASOA ³⁶² y LA SELVA DEL CAMP ³⁶⁶, respectivamente). Por otra parte, las cifras de prevalencia en el medio urbano español oscila entre 3,9% y 9,3% (ZARADEMP I ²⁹⁷ y BURGOS ³⁷⁰). Son necesarios más estudios para poder confirmar si las conclusiones extraídas por Russ *et al* en relación a la asociación entre ruralidad y mayor riesgo de demencia pueden extrapolarse a nuestro país y a nuestro medio.

5.6. Debilidades y fortalezas del estudio

5.6.1. Debilidades

-La población seleccionada es *poco representativa de la realidad general* en España. Sin embargo, se trata de una población que representa adecuadamente la realidad del medio rural español, ajustándose a los parámetros de ruralidad que comienzan a aplicarse en estudios epidemiológicos de base poblacional¹⁰.

-*Las pérdidas* registradas, tanto en la Fase de Cribado como en la de Confirmación, se han debido a diversos factores que se explican a continuación. En la Fase de cribado, las pérdidas fueron de 160 sujetos formado por el grupo de “excluidos” (un 8,04% que no cumplía criterios de inclusión) y el de “no respondedores” (10,32%, ilocalizables o no colaboradores). En esta fase, se ha tratado del minimizar el impacto de las pérdidas aplicando estrictamente las directrices marcadas en la metodología de manera que se realizaron diversos intentos para invitar a los “no respondedores” a participar en el estudio. La evaluación clínica en la Fase de Confirmación se vio limitada fundamentalmente por la dificultad para la evaluación de los participantes en el hospital, debido a la negativa de los mismos a abandonar sus municipios. Durante la Segunda Fase, las pérdidas por ese motivo alcanzaron el 26,79% de los cribados positivos.

-*La ausencia de un grupo control adecuado* es una debilidad del estudio a tener en cuenta. Este hecho impide la detección de falsos negativos, por lo que no se puede precisar la Sensibilidad de la combinación de los tres instrumentos de cribado. En cualquier caso, sí que se ha podido generar y analizar un grupo control en el conjunto de la población del estudio DEMINVALL, que incluye una muestra representativa de la población urbana de Valladolid. La selección del grupo control en DEMINVALL se realizó en base a criterios de sexo y edad respecto a los cribados positivos. En el medio rural fue posible una selección de 29 individuos con criterios idénticos a los aplicados en el conjunto de DEMINVALL, si bien no se consideró una muestra suficiente como para realizar un estudio estadístico adecuado. El análisis de los resultados sobre el grupo control del estudio DEMINVALL (que sí fue representativo) permitirá establecer conclusiones más definitivas sobre la eficiencia del método de cribado empleado en nuestro estudio.

-Existen pocos argumentos que justifiquen la *ausencia de demencias vasculares*. Cabe preguntarse en estas circunstancias si estos hallazgos relativos a la escasa DV se deben a causas metodológicas, a las características intrínsecas de la población o a la suma de

DISCUSIÓN

ambas. Hemos demostrado la eficacia del T7M como herramienta de cribado no sólo para la demencia global y EA, sino también en el cribado de otros subtipos infrecuentemente incluidos en estudios de demencia^{453,458}. Los factores de riesgo cardiovascular, siendo similares a las zonas del entorno, causan menor impacto que en otras áreas de la geografía española⁴⁶³. Se ha documentado menor sedentarismo en comparación con otras series y el análisis del impacto de la dieta mediterránea es un asunto pendiente de analizar en el estudio nutricional incluido en el estudio DEMINVALL. Cabe la posibilidad de una relación entre el estilo de vida rural con hábitos de vida más saludables (dieta y actividad física), que habría que tener en cuenta en ulteriores estudios^{415,480,482-484,487}.

5.6.2. Fortalezas.

-El presente estudio cumple con las recomendaciones metodológicas para la estimación de la prevalencia propuestas por Breteler *et al*: estudio de base poblacional de dos fases (cribado y confirmación) incluyendo sujetos institucionalizados²⁸⁰.

-A pesar de que la mayoría de los estudios de prevalencia de demencia realizados en nuestro país tiene en cuenta sus subtipos, en pocas ocasiones se evalúan todos los subtipos con criterios diagnósticos establecidos. El presente trabajo, no sólo ha considerado los subtipos más frecuentes (EA y DV), sino que también ha tenido en cuenta todos los subtipos con criterios diagnósticos bien definidos (EA, DV, PDD, DCL), considerando además demencias mixtas o secundarias.

-Uno de los aspectos más importantes a considerar en nuestro estudio *es la aplicación del T7M como método principal de cribado*. La combinación de un test de eficacia demostrada en el cribado de la demencia y sus principales subtipos, con otros test (SS-IQCODE y DQ) que compensan sus inconvenientes (dificultad de aplicación en sujetos de bajo nivel cultural, déficit sensorial o incluso obtener información en caso de fallecimiento) supone una novedad en relación a todos los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha (que siguen empleando, de forma mayoritaria, al MMSE). La generalización del T7M podría suponer un mayor rendimiento en términos de eficiencia en la Primera Fase de los estudios de prevalencia de la demencia de base poblacional, optimizándose así los recursos. Consideramos que la tendencia en el cribado debería ser la generalización de herramientas de eficacia demostrada y validadas en el entorno en que se aplique, superando el uso las que se aplican más por tradición que por su utilidad diagnóstica y eficiencia (MMSE).

DISCUSIÓN

-*La participación* en el estudio ha sido muy elevada durante la primera fase, alcanzando el 81,64% de la población inicialmente seleccionada. Probablemente, la elevada participación sea debida a la accesibilidad ofrecida a los participantes (desplazamiento del investigador a los Consultorios locales o domicilios) y la buena relación entre los Equipos de Atención Primaria y Atención Especializada existente en el Área de Salud donde se ha llevado a cabo el proyecto (Valladolid Oeste).

-El uso de la Tarjeta de Identificación Sanitaria (TIS) como *fuentes de información* se ha considerado como un método óptimo por diversos motivos: su frecuente actualización, amplia distribución en la población y acceso a numerosos datos personales de los sujetos. Su uso también es novedoso si se considera que en la mayoría de los estudios de base poblacional se obtiene la información del censo o padrón municipal, aportando menos información (sobre todo datos sociosanitarios). Además, el uso de la TIS aumenta la validez externa (aplicabilidad).

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. La prevalencia cruda de demencia en la zona rural evaluada en la provincia de Valladolid fue de 8,40% (IC 95%: 6,40-10,50). La prevalencia ajustada a la población europea estándar fue de 5,90% (IC 95%: 4,20-7,60). La prevalencia de demencia ajustada que se observa en nuestra población es ligeramente inferior a las estimaciones más recientes para Europa occidental, encontrándose la prevalencia cruda de un rango intermedio respecto al resto de estudios realizados en España en el medio rural.
2. Entre los casos identificados de demencia en la población, la distribución por subtipos fue la siguiente: 85,01% de enfermedad de Alzheimer, con una prevalencia cruda de 7,20% (IC 95%: 5,28-9,07); 8,33% de demencia por Cuerpos de Lewy, 3,33% de demencia secundaria y 3,33% de demencia indeterminada.
3. No se identificó ningún caso de demencia vascular aunque el 8,33% de los casos de enfermedad de Alzheimer tenían enfermedad vascular significativa asociada.
4. La edad avanzada, el sexo femenino, un bajo nivel cultural y los antecedentes de ictus y depresión fueron factores asociados a la presencia de demencia en la población analizada.

7. ANEXOS

ANEXO I: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LOS DISTINTOS TIPOS DE DEMENCIA.

A.I.1.CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LAS DEMENCIAS DEGENERATIVAS PRIMARIAS.

- Enfermedad de Alzheimer
- Parkinson-Demencia
- Enfermedad por Cuerpos de Lewy
- Demencia frontotemporal

Criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer

Hasta el año 1984, para el diagnóstico de la EA se habían utilizado los criterios recogidos en la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los del *Diagnostic and Statistical Manual Of Mental Disorders* (DSM) y los propuestos por el *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRA)^{31,32,91}.

Sin embargo, durante los últimos dos años, debido a la revisión de la EA propuesta por Dubois *et al* basada en la aportación cada vez más destacable de los biomarcadores como un recurso eficaz para el diagnóstico, se ha avanzado en la caracterización de una terminología para la EA, cada vez más extendida⁹³.

Los criterios diagnósticos para la Enfermedad de Alzheimer vigentes en la actualidad fueron publicados en su versión definitiva el 21 de abril de 2011 por la revista *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* publica los documentos finales con los nuevos criterios diagnósticos del *National Institute on Aging* y la *Alzheimer's Association* (NIA-AA) para la enfermedad de Alzheimer, que sustituyen a los de 1984 del NINCDS-ADRDA⁶⁵. No obstante, su introducción en la práctica clínica aun no está lo suficientemente generalizada, a falta adaptación lingüística consensuada en relación con la terminología aplicada.

ANEXOS

A continuación se muestran los diversos criterios diagnósticos de la EA^{31,32,65,91}:

A. Desarrollo de déficits cognoscitivos múltiples que se manifiestan por: <ol style="list-style-type: none">1. Alteración de la memoria (alteración de la capacidad de aprender nueva información o recordar información previamente aprendida)2. Uno o más de las siguientes alteraciones cognoscitivas:<ol style="list-style-type: none">a. Afasia (trastornos del lenguaje).b. Apraxia (deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras con función motora intacta).c. Agnosia (fallos en el reconocimiento o identificación de objetos con función sensorial intacta).
B. Los defectos cognitivos de los criterios A1 y A2 han de ser lo suficientemente graves como para provocar un deterioro significativo de la actividad social o laboral y representan una merma importante del nivel previo de actividad.
C. El curso clínico se caracteriza por un inicio gradual y un declive continuo.
D. Ausencia de enfermedades neurológicas, sistémicas o tóxicas que puedan causar demencia.
E. Los déficit no aparecen exclusivamente durante el curso de un delirium.
F. El trastorno no es atribuible a una alteración psiquiátrica que pudiera justificar manifestaciones, como por ejemplo una depresión mayor o una esquizofrenia.

Tabla A.I.1: Criterios diagnósticos de Enfermedad de Alzheimer (DSM-IV)

A. Criterios diagnósticos generales de demencia CIE-10.
B. Ausencia de evidencia a través de la historia, del examen físico o de las exploraciones complementarias de una causa de demencia clínicamente diagnosticable.

Tabla A.I.2: Criterios diagnósticos de Enfermedad de Alzheimer (CIE-10)

A. Criterios para el diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer probable: <ol style="list-style-type: none">1. Demencia, diagnosticada mediante examen clínico y documentada con el minexamen mental de Folstein, la escala de demencia de Blessed, u otras similares, y confirmada con tests neuropsicológicos.2. Deficiencias en dos o más áreas cognitivas.3. Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas.4. No alteración del nivel de conciencia.5. Comienzo entre los 40 y los 90 años, con mayor frecuencia después de los 65, y6. Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que pudieran producir el deterioro progresivo observado de la memoria y de las otras funciones cognitivas.
--

Tabla A.I.3: Criterios diagnósticos de Enfermedad de Alzheimer (NINCDS-ADRDA)

ANEXOS

B. Apoyan el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable”:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Deterioro progresivo de alguna función cognitiva específica (afasia, apraxia, agnosia). 2. Alteraciones conductuales y en la realización de las actividades diarias habituales. 3. Antecedentes familiares de trastorno similar, especialmente si obtuvo confirmación anatomopatológica, y 4. Pruebas complementarias: <ol style="list-style-type: none"> a. Líquido cefalorraquídeo normal, en las determinaciones estándar. b. EEG normal, o con alteraciones inespecíficas como incremento de la actividad de ondas lentas, y c. Atrofia cerebral en TAC, objetivándose progresión de la misma en observación seriada .
C. Aspectos clínicos compatibles con el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable”, tras excluir otras causas de demencia:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Curso progresivo con mesetas en la progresión de la enfermedad. 2. Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, ideas delirantes, ilusiones, alucinaciones, accesos emocionales, físicos o verbales, alteraciones de la conducta sexual, pérdida de peso. 3. Otras alteraciones neurológicas en algunos pacientes, especialmente en los que se hallan en fase avanzada, como hipertonía, mioclonías o alteración de la marcha. 4. Convulsiones, en fase avanzada de la enfermedad. 5. TAC cerebral normal para la edad del paciente.
D. Aspectos que convierten el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable” en incierto o improbable:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Inicio brusco ictal. 2. Hallazgos neurológicos focales tales como hemiparesia, alteraciones en la sensibilidad, déficit en el campo visual e incoordinación. 3. Convulsiones o trastornos de la marcha al inicio o en los primeros estadios de la enfermedad.
E. Diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer posible :
<ol style="list-style-type: none"> 1. Demencia, con ausencia de otras alteraciones sistémicas, psiquiátricas y neurológicas que puedan causar esa demencia, pero con una instauración, manifestaciones o patrón evolutivo que difieren de lo expuesto para el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable” 2. Presencia de una segunda alteración, cerebral o sistémica, que podría producir demencia pero que no es considerada por el clínico como la causa de esta demencia. 3. En investigación, cuando se produce deterioro gradual e intenso de una única función cognitiva, en ausencia de otra causa identificable.
F. Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer definitiva :
<ol style="list-style-type: none"> 1. Criterios clínicos de “enfermedad de Alzheimer probable”, y 2. Comprobación histopatológica, obtenida a través de biopsia o autopsia
G. Se puede realizar una clasificación para la Enfermedad de Alzheimer para propósitos de investigación por características específicas que determina subtipos tales como:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Antecedentes familiares. 2. Inicio antes de los 65 años. 3. Presencia de trisomía 21. 4. Coexistencia de otras alteraciones relevantes como la enfermedad de Parkinson.

Tabla A.I.3 (continuación): Criterios diagnósticos de Enfermedad de Alzheimer (NINCDS-ADRDA)

Los nuevos criterios diagnósticos del *National Institute on Aging* y la *Alzheimer's Association* (NIA-AA), así como la terminología empleada se exponen a continuación ³⁶.

1.- Demencia debida a EA probable: criterios clínicos centrales

1. La demencia debida a EA probable es diagnosticada cuando el paciente cumple con los criterios de demencia (*ver apartado 2.2*) y, además, tiene las siguientes características:

A. Comienzo insidioso. Los síntomas tienen un comienzo gradual desde meses a años, no súbito entre horas o días;

B. Una historia bien definida de empeoramiento de la cognición obtenida mediante informe u observación, y

C. Los déficits cognitivos iniciales y más prominentes son evidentes en la historia clínica y en el examen clínico en una de las categorías siguientes:

a) ***Presentación amnésica:*** es la presentación sindrómica más común de la demencia debida a EA. Los déficits deberían incluir deterioro en el aprendizaje y en el recuerdo de información aprendida recientemente. También debe existir evidencia de disfunción cognitiva en al menos otro dominio cognitivo.

b) ***Presentaciones no amnésicas:***

-Presentación en el lenguaje: los déficits más prominentes están en encontrar palabras, pero deben existir déficits en otros dominios cognitivos.

-Presentación visuoespacial: los déficits más prominentes están en la cognición espacial, incluyendo la agnosia de objetos, reconocimiento facial deteriorado, simultaneagnosia y alexia. Deben existir déficits en otros dominios cognitivos.

-Disfunción ejecutiva: los déficits más prominentes son deterioro en razonamiento, juicio y resolución de problemas. Deben existir déficits en otros dominios cognitivos.

ANEXOS

D. El diagnóstico de demencia debida a EA probable **no debería** ser aplicado cuando exista evidencia de:

- a) Enfermedad cerebrovascular sustancial concomitante, definida por una historia de ictus con relación temporal con el comienzo o el empeoramiento del deterioro cognitivo; o la presencia de infartos múltiples o extensos o una fuerte carga de hiperintensidades en la sustancia blanca; o
- b) Características centrales de demencia con cuerpos de Lewy distintas de la demencia en sí; o
- c) Características prominentes de la variante conductual de la demencia frontotemporal; o
- d) Características prominentes de la variante semántica de la afasia progresiva primaria o de la variante no fluente/agráfica de la afasia progresiva primaria; o
- e) Evidencia de otra enfermedad neurológica activa concurrente, o de una comorbilidad médica no neurológica, o del uso de medicación, que pudieran tener un efecto sustancial sobre la cognición.

Nota: todos los pacientes que cumplían los criterios de "EA probable" mediante los criterios del NINCDS-ADRDA de 1984 cumplirían los criterios actuales de demencia debida a EA probable mencionados en los apartados precedentes.

2.- Demencia debida a EA probable con un nivel de certeza incrementado

- A. **Demencia debida a EA probable con declive documentado:** en personas que cumplen con los criterios clínicos centrales de demencia debida a EA probable, el declive cognitivo documentado aumenta la certeza de que la condición representa un proceso patológico activo en desarrollo, pero no aumenta específicamente la certeza de que el proceso es el de la patofisiología de la EA. La demencia debida a EA probable con declive documentado se define como "Evidencia de declive cognitivo progresivo en evaluaciones subsiguientes, basada en la información de

informadores y en el testado cognitivo en el contexto bien de una evaluación neuropsicológica formal, bien de exámenes estandarizados del estado mental”.

- B. Demencia debida a EA probable en un portador de una mutación genética causante de EA:** en personas que cumplen con los criterios clínicos centrales para demencia debida a EA probable, la evidencia de una mutación genética causal (en los genes de la proteína precursora de amiloide *APP*, de la presenilina 1 *PSEN1* o de la presenilina 2 *PSEN2*) aumenta la certeza de que la condición está causada por patología de EA. El grupo de trabajo que ha elaborado estos criterios advierte de que portar el alelo $\epsilon 4$ del gen de la Apolipoproteína E (APOE) no resultó ser suficientemente específico como para ser considerado en esta categoría.

2.- Demencia debida a EA posible: criterios clínicos centrales

El diagnóstico de la demencia debida a EA posible debería establecerse en cualquiera de las circunstancias que se mencionan en los siguientes apartados:

- A. **Curso atípico:** el curso atípico cumple con los criterios clínicos centrales para demencia debida a EA en los términos relativos a la naturaleza de los déficits cognitivos, pero bien tiene un comienzo súbito del deterioro cognitivo, o bien no se recoge detalladamente en la historia clínica, o no está suficientemente documentado un declive progresivo.
- B. **Presentación etiológicamente mixta:** cumple con todos los criterios centrales para la demencia debida a EA, pero existe evidencia de:
1. Enfermedad cerebrovascular concomitante, definida mediante una historia de ictus con relación temporal con el comienzo o el empeoramiento del deterioro cognitivo, o la presencia de infartos múltiples o extensos, o de una fuerte carga de hiperintensidades en la sustancia blanca, o
 2. Características de la demencia con cuerpos de Lewy distintas de la demencia en sí, o

3. Evidencia de otra enfermedad neurológica, o de una comorbilidad médica no neurológica, o del uso de medicación, que pudieran tener un efecto sustancial sobre la cognición.

Nota: un diagnóstico de "EA posible" mediante los criterios del NINCDS-ADRDA de 1984 no tiene por qué cumplir necesariamente con los criterios actuales para demencia debida a EA posible. Tal paciente necesitaría ser reevaluado.

3.- Demencia debida a EA probable con evidencia de proceso fisiopatológico de EA

Los principales biomarcadores de EA que han sido ampliamente investigados durante la elaboración de estos criterios pueden dividirse en dos clases, según el parámetro biológico que miden:

- A. Biomarcadores del depósito de proteína β -amiloide (β A), que son: niveles bajos de proteína β A₄₂ en líquido ceforraquídeo, y positividad en la neuroimagen de amiloide en tomografía de emisión de positrones (PET).
- B. Biomarcadores de lesión o degeneración neuronal descendente. Los tres principales biomarcadores en esta categoría son la proteína tau (τ) elevada en el líquido ceforraquídeo, tanto la proteína τ total como la fosforilada; la captación disminuida de fluorodesoxiglucosa en el córtex temporoparietal en la PET; y una atrofia desproporcionada en la neuroimagen de resonancia magnética (RNM) en el córtex de los lóbulos temporales medio, basal y lateral y del parietal medio. En estos criterios se trata de forma equivalente a la proteína τ total y a la fosforilada, aunque la fosforilada puede tener mayor especificidad para la EA que para otras enfermedades causantes de demencia.

En las personas que cumplen con los criterios clínicos centrales de demencia debida a EA probable, la evidencia del biomarcador aumenta la certeza de que la base del síndrome clínico de demencia es el proceso fisiopatológico de la EA, en tres categorías posibles: claramente positiva, claramente negativa o indeterminada.

Sin embargo, no se aconseja el uso de estos biomarcadores de forma rutinaria, porque:

ANEXOS

- A. Los criterios clínicos centrales aportan una precisión diagnóstica y una utilidad muy buenas en la mayoría de los pacientes;
- B. Se necesita a día de hoy más investigación para asegurar que el uso de los biomarcadores que aquí se ha descrito ha sido diseñado apropiadamente;
- C. Existen limitaciones en la estandarización de los biomarcadores de unos lugares a otros, y
- D. El acceso a los biomarcadores está limitado en grados variables en el medio comunitario.

4.- Demencia debida a EA posible con evidencia de proceso fisiopatológico de EA

Esta categoría es para aquellos que cumplen con criterios de una demencia *no-EA*, pero que tienen bien evidencia de biomarcadores de proceso fisiopatológico de EA, o bien cumplen con los criterios neuropatológicos de EA. Entre los ejemplos posibles pueden estar pacientes que cumplan con los criterios clínicos de demencia con cuerpos de Lewy o de un subtipo de degeneración lobar frontotemporal, pero que tienen un estudio positivo de biomarcadores de EA, o en la autopsia se descubre que cumplen criterios patológicos de EA. Este diagnóstico no descarta la posibilidad de que esté presente también una segunda condición fisiopatológica.

5.- Demencia debida a EA fisiopatológicamente probada

El diagnóstico de demencia debida a EA fisiopatológicamente probada se aplicaría si el paciente cumple con los criterios clínicos y cognitivos para la demencia debida a EA descritos anteriormente y, además, el examen neuropatológico demuestra la presencia de patología de EA utilizando criterios ampliamente aceptados.

6.- Demencia improbablemente debida a EA

- A. No cumple los criterios clínicos de demencia debida a EA
- B. Cumple determinados criterios, pero:
 - 1. A pesar de cumplir los criterios clínicos de demencia posible o probable debida a EA, existe suficiente evidencia para un diagnóstico alternativo, como la demencia del virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH), demencia de la enfermedad de

Huntington, u otras que raramente se solapan con la EA, si es que alguna vez lo hacen.

2. A pesar de cumplir criterios clínicos de demencia debida a EA posible, son negativos los biomarcadores tanto de β A como de lesión neuronal.

Consideraciones relativas a la incorporación de biomarcadores a los criterios de demencia debida a EA

La demencia debida a EA es parte de un continuo de fenómenos clínicos y biológicos, y su diagnóstico es fundamentalmente clínico. Para hacer el diagnóstico de demencia debida a EA con apoyo de biomarcadores, primero han de satisfacerse los criterios clínicos centrales de diagnóstico.

De acuerdo con su naturaleza, los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo se sustentan en una interpretación cuantitativa de manera comparativa con estándares normativos. Los biomarcadores de neuroimagen, por otra parte, pueden ser interpretados de manera tanto cuantitativa como cualitativa.

En muchos casos los resultados de los biomarcadores serán claramente normales o anormales, pero en algunos casos los resultados pueden ser ambiguos o indeterminados. Esto es así porque los biomarcadores son mediciones continuas, y las etiquetas diagnósticas "positivas" y "negativas" requieren de la aplicación de puntos de corte aplicados a fenómenos biológicos continuos.

Además, hay situaciones en las que unos biomarcadores son positivos y otros, en el mismo paciente, negativos. En el momento presente, no hay datos suficientes para recomendar un esquema que arbitre entre todas las combinaciones posibles de los diferentes biomarcadores. Se necesita de más estudios, que prioricen los distintos biomarcadores y determinen su valor y validez en la práctica y en la investigación.

ANEXOS

Crterios diagnsticos de demencias asociadas a parkinsonismo

A continuaci3n se exponen los criterios diagnsticos de Emre y McKeith:^{94,97}

A. Rasgos principales.
1. Diagnstico de enfermedad de Parkinson segn los criterios del banco de Cerebros de Queen Square.
2. Demencia con inicio gradual y curso progresivo que aparece en el contexto de una enfermedad de Parkinson, diagnosticada por la anamnesis, los hallazgos clnicos y el examen mental, y definida por:
<ul style="list-style-type: none"> a. Afectaci3n de m1s de una esfera cognitivo. b. Declive respecto al nivel prem3rbido. c. D3ficit suficientemente intenso como para afectar el nivel previo de actividad (social, ocupacional o de autocuidado), independientemente del grado atribuible a los sntomas motores o auton3micos.
B. Rasgos clnicos asociados:
1. Cognitivos:
<ul style="list-style-type: none"> a. Atenci3n. Disminuci3n del rendimiento en tareas que requieren atenci3n. Puede fluctuar durante el d1a o de un d1a a otro. b. Funci3n ejecutiva. Afectaci3n de tareas que requieren planificaci3n, abstracci3n y formaci3n de conceptos. Bradifrenia. c. Funci3n visuo-espacial. Disminuci3n del rendimiento en tareas que requieran orientaci3n visuo-espacial, percepci3n o constructivas. d. Memoria. Disminuci3n del recuerdo libre para hechos recientes o en tareas que requieren aprendizaje de material nuevo. Mejora con claves sem1nticas. El reconocimiento es mejor que el recuerdo libre. e. Lenguaje. Las funciones principales est1n preservadas de forma prolongada. Puede existir una dificultad para la evocaci3n de palabras y comprensi3n de frases complejas.
2. Conductuales:
<ul style="list-style-type: none"> a. Apat1a. Disminuci3n de espontaneidad. P3rdida de inter3s b. Cambios en la personalidad y conducta que incluyen sntomas depresivos y ansiedad. c. Alucinaciones. Generalmente visuales y habitualmente complejas (personas, animales u objetos). d. Delirios. Generalmente paranoides, con frecuencia de celos. e. Hipersomnias diurnas excesivas.
C. Rasgos no excluyentes de la demencia asociada a Parkinson pero que hacen el diagnstico improbable.
1. Coexistencia de otras anomal1as que pueden causar deterioro cognitivo pero que no se consideran la causa de la demencia (ejemplo, presencia de enfermedad vascular cerebral en las pruebas de imagen).
2. Intervalo de tiempo entre el desarrollo de los sntomas motores y cognitivos desconocido.
D. Rasgos sugestivos de otras enfermedades.
1. Sntomas cognitivos o conductuales que aparecen solo en el contexto de otras enfermedades como:
<ul style="list-style-type: none"> a. Sndrome confusional agudo por enfermedades sist3micas o intoxicaciones. b. Sndrome depresivo segn criterios DSM-IV.
2. Rasgos clnicos sugestivos de demencia vascular probable segn criterios NINDS-AIREN.

Tabla AI.4: Criterios diagnsticos de Demencia asociada a Parkinson de Emre

ANEXOS

PROBABLE DEMENCIA ASOCIADA A PARKINSON
A. Rasgos principales. Ambos deben estar presentes.
B. Rasgos clínicos asociados.
<ol style="list-style-type: none"> 1. Perfil típico de deterioro cognitivo que incluye deficiencias en al menos dos de los cuatro dominios cognitivos (atención, función ejecutiva, función visuoespacial y memoria). 2. La presencia de la menos un síntoma conductual apoya el diagnóstico. Su ausencia no lo excluye.
C. Ningún rasgo del grupo C presente.
D. Ningún rasgo del grupo D presente.
POSIBLE DEMENCIA ASOCIADA A PARKINSON
A. Rasgos principales. Ambos deben estar presentes.
B. Rasgos clínicos asociados.
<ol style="list-style-type: none"> 1. Perfil atípico de deterioro cognitivo en uno o más dominios, como afasia significativa, atención preservada o déficit mnésico que no mejora con claves semánticas. 2. Los síntomas conductuales pueden estar presentes o no.
C. Uno o más de los rasgos del grupo C presentes.
D. Ninguno de los rasgos del grupo D presente.

Tabla 4.I.4 (Continuación): Criterios diagnósticos de Demencia asociada a Parkinson de Emre

A. Rasgo central: deterioro cognitivo progresivo de suficiente magnitud como para interferir con la función social o laboral normal. En las fases iniciales puede no haber un trastorno de memoria notable y persistente pero generalmente es evidente al progresar. Puede ser especialmente acusados los defectos atencionales, frontosubcorticales y visuoespaciales.
B. Rasgos primarios: dos de los siguientes rasgos son necesarios para el diagnóstico de probable DCL y uno para posible DCL:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Fluctuaciones cognitivas con variaciones notables en atención y alerta. 2. Alucinaciones visuales recurrentes, típicamente bien estructuradas y detalladas. 3. Rasgos motores espontáneos de parkinsonismo.
C. Rasgos que apoyan el diagnóstico:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Caídas repetidas. 2. Síncope. 3. Pérdida de conciencia transitoria. 4. Hipersensibilidad a los neurolépticos. 5. Delirios sistematizados. 6. Alucinaciones no visuales.
D. El diagnóstico de DCL es menos probable en presencia de:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad cerebrovascular manifiesta como signos neurológicos focales o hallazgos de neuroimagen. 2. Evidencia en el examen físico o complementario de otra enfermedad general o cerebral capaz de explicar el cuadro clínico.

Tabla AI.5: Criterios diagnósticos de McKeith de Demencia por Cuerpos de Lewy

Criterios diagnósticos de demencia frontotemporal

A continuación se exponen los criterios diagnósticos de demencia frontotemporal (McKahn, Gregory-Hodges y Lund-Manchester)^{99,102-104}

A. Defectos cognitivos o trastornos de conducta que se manifiestan como:
1. Cambios precoces y progresivos en la personalidad, consistentes en dificultad en la modulación de la conducta que a menudo provoca respuestas o actividades inapropiadas o
2. Cambios precoces y progresivos en el lenguaje consistentes en problemas en la expresión oral y dificultades graves en la nominación y en comprender el significado de las palabras
B. Los déficits anteriores causan una discapacidad significativa en las esferas social y laboral respecto al nivel previo de funcionamiento.
C. El curso clínico es de inicio gradual con declive continuo de las funciones implicadas.
D. Los déficits anteriores no son debidos a otras enfermedades del sistema nervioso (ej. Enfermedad cerebrovascular), sistémicas (ej hipotiroidismo) o tóxicas.
E. El déficit no ocurre de forma exclusiva en el curso de un delirium.
F. El trastorno no es explicable por un diagnóstico psiquiátrico (ej. depresión).

Tabla A.1.6: Criterios diagnósticos de Demencia Frontotemporal (McKahn)

A. Inicio insidioso de un trastorno de conducta y de personalidad de al menos 6 meses de duración.
B. Presencia de 5 o más de los siguientes:
1. Pérdida de la capacidad introspectiva.
2. Desinhibición.
3. Inquietud.
4. Distractibilidad.
5. Labilidad emocional.
6. Reducción de la empatía o indiferencia hacia otros.
7. Incapacidad para improvisar, planificar o emitir juicios.
8. Impulsividad.
9. Retraimiento social.
10. Apatía o falta de espontaneidad.
11. Descuido de su persona.
12. Reducción progresiva del habla.
13. Estereotipias verbales o ecolalia.
14. Perserveración.
15. Características del síndrome de Kluver-Bucy (glotonería, pica, hiperactividad sexual).
C. Evidencia de disfunción frontal en la valoración neuropsicológica.
D. Relativa preservación de la memoria.
E. Pueden presentarse fenómenos psíquicos (normalmente trastorno depresivo de intensidad moderada o paranoia).
F. Ausencia de antecedentes de traumatismo craneal, enfermedad cerebrovascular o abuso persistente de alcohol.

Tabla A.I.7: Criterios diagnósticos de Demencia Demencia Frontotemporal (Gregory-Hodges)

ANEXOS

A. Trastorno de conducta.
<ol style="list-style-type: none"> 1. Inicio insidioso y progresión lenta. 2. Pérdida precoz de la conciencia personal y social. 3. Signos precoces de desinhibición. 4. Rigidez e inflexibilidad mental. 5. Hiperoralidad. 6. Respuesta estereotipada y perseverante. 7. Conducta de utilización. 8. Distractibilidad, impulsividad y falta de persistencia. 9. Pérdida precoz de la capacidad para darse cuenta de que la alteración se debe a un cambio patológico de su estado mental.
B. Síntomas afectivos.
<ol style="list-style-type: none"> 1. Depresión, ansiedad, sentimentalismo excesivo, ideación autolítica persistente, delirios. 2. Hipocondría, preocupaciones somáticas extravagantes. 3. Indiferencia afectiva. 4. Amimia.
C. Trastornos del lenguaje
<ol style="list-style-type: none"> 1. Reducción progresiva del habla. 2. Habla estereotipada. 3. Ecoalalia y perseveración. 4. Mutismo tardío.
D. Orientación espacial y praxis conservadas.
E. Signos físicos:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Reflejos primitivos precoces. 2. Incontinencia precoz. 3. Acinesia, rigidez y temblores tardíos. 4. Tensión arterial baja y fluctuante.
F. Exploraciones:
<ol style="list-style-type: none"> 1. EEG normal. 2. Neuroimagen cerebral: anomalías predominantemente frontales o temporales anteriores. 3. Neuropsicología.
G. Características que apoyan el diagnóstico.
<ol style="list-style-type: none"> 1. Inicio antes de los 65 años. 2. Antecedentes en familiares de primer grado de un trastorno similar. 3. Parálisis bulbar, debilidad, atrofia muscular y fasciculaciones.
H. Características de exclusión para el diagnóstico.
<ol style="list-style-type: none"> 1. Inicio brusco de tipo ictal. 2. Traumatismo craneal relacionado con el inicio del cuadro. 3. Amnesia precoz grave. 4. Desorientación espacial precoz. 5. Apraxia grave precoz. 6. Habla logoclónica con rápida disgregación del pensamiento. 7. Mioclonías. 8. Déficits bulbares, corticales y medulares. 9. Ataxia cerebelosa. 10. Coreoatetosis. 11. EEG muy patológico en fases prematuras. 12. Neuroimagen cerebral. 13. Pruebas indicativas de afectación cerebral por trastornos inflamatorios.
I. Características que no apoyan el diagnóstico.
<ol style="list-style-type: none"> 1. Antecedentes de alcoholismo crónico. 2. Antecedentes de hipertensión arterial. 3. Antecedentes de arteriopatía.

Tabla A.I.8: Criterios diagnósticos de Demencia Demencia Frontotemporal (Lund-Manchester)

A.I.2.CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LAS DEMENCIAS SECUNDARIAS

Crterios diagnósticos de demencia vascular

Los criterios diagnósticos de demencia vascular se exponen en las tablas que se muestran a continuación ^{31,104,111}.

A. Criterios diagnósticos generales de demencia CIE-10.
B. Distribución parcial de los déficit en las funciones corticales superiores con alguna de ellas afectadas y otras relativamente conservadas.
C. Evidencia de daño cerebral focal.
D. Evidencia a partir de la historia, de las exploraciones o de los tests de enfermedad cerebrovascular significativa que se cree etiológicamente relacionada con la demencia (por ejemplo historia de ictus o infarto cerebral).

Tabla A.I.9: Criterios diagnósticos de Demencia Vascular (CIE-10)

A. Desarrollo de déficits cognoscitivos múltiples que se manifiestan por:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Alteración de la memoria (alteración de la capacidad de aprender nueva información o recordar información previamente aprendida) 2. Uno o más de las siguientes alteraciones cognoscitivas: <ol style="list-style-type: none"> a. Afasia (trastornos del lenguaje). b. Apraxia (deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras con función motora intacta). c. Agnosia (fallos en el reconocimiento o identificación de objetos con función sensorial intacta). d. Alteración de la función ejecutiva (capacidad para el pensamiento abstracto y para planificar, iniciar, secuenciar, monitorizar y detener un comportamiento complejo).
B. Los defectos cognitivos de los criterios A1 y A2 han de ser lo suficientemente graves como para provocar un deterioro significativo de la actividad social o laboral y representan una merma importante del nivel previo de actividad.
C. Los signos y síntomas neurológicos o las pruebas de laboratorio sugerentes de la presencia de una enfermedad cerebrovascular se estiman etiológicamente relacionadas con la alteración.
D. Los déficit no aparecen exclusivamente durante el curso de un delirium.

Tabla A.I.10: Criterios diagnósticos de Demencia Vascular (DSM IV)

ANEXOS

A. Criterios obligatorios para diagnosticar demencia vascular probable:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Demencia: Deterioro respecto al nivel previo de la memoria y al menos otras dos funciones cognitivas (orientación, atención, lenguaje, funciones visuospaciales, funciones ejecutivas, control motor, praxias), registrado en la historia clínica y objetivado por el examen mental o las pruebas neuropsicológicas. Suficiente como para interferir en las actividades diarias (independientemente de lo que interfieran las deficiencias físicas). <ul style="list-style-type: none"> •Se excluyen pacientes con alteración del nivel de conciencia, síndrome confusional agudo, psicosis, afasia intensa o alteración sensitivo motora notable que impidan la objetivación adecuada de las alteraciones neuropsicológicas. •También se excluyen los pacientes con alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales (como la enfermedad de Alzheimer) que por sí mismas pudieran explicar las alteraciones cognitivas. 2. Enfermedad cerebrovascular, demostrada a través de signos focales congruentes con ictus previo, con o sin relato de ictus previo, y evidencia de lesiones vasculares en la neuroimagen -TAC o RM- (infartos en territorios de arteria de gran calibre, o de una sola que afecta a localización estratégica para producir alteraciones cognitivas -circunvolución angular, tálamo, región frontobasal, territorios de arterias cerebrales anterior o posterior-, o infartos lacunares múltiples en ganglios basales y sustancia blanca subcortical o periventricular, o combinaciones de los anteriores). 3. Relación entre los apartados 1 y 2, inferida a partir de una o más de las siguientes circunstancias: <ol style="list-style-type: none"> a. Inicio de la demencia en los 3 meses siguientes a un ictus b. Deterioro brusco de funciones cognitivas c. Progresión fluctuante o escalonada de las alteraciones cognitivas
B. Aspectos compatibles con una demencia vascular probable:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Alteración de la marcha en fase temprana. 2. Antecedente de inestabilidad y caídas frecuentes. 3. Aparición precoz de aumento de la frecuencia de micción, urgencia urinaria u otras alteraciones del control vesical no explicables por un trastorno urológico. 4. Parálisis pseudobulbar. 5. Alteraciones en la personalidad o el estado de ánimo, abulia, depresión, labilidad emocional, y otras alteraciones subcorticales como enlentecimiento psicomotor y alteración de funciones ejecutivas.
C. Aspectos que hacen incierto o improbable el diagnóstico de demencia vascular.
<ol style="list-style-type: none"> 1. Trastorno precoz de la memoria y empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas, sin que aparezcan en la neuroimagen lesiones cerebrales focales que lo expliquen. 2. Ausencia de signos neurológicos focales aparte de las alteraciones cognitivas. 3. Ausencia de lesiones cerebrovasculares en TAC o RM.
D. Criterios de demencia vascular posible:
Demencia (según A.1), con signos neurológicos focales, en pacientes en los que no podemos disponer de neuroimagen confirmatoria, o en aquellos que no muestran una relación cronológica congruente entre los ictus y la demencia; también en pacientes con evidencia de enfermedad cerebrovascular, en los que la demencia tiene comienzo insidioso o evolución diferente de la esperada (mesetas prolongadas o mejorías)

Tabla A.I.11 Criterios diagnósticos de Demencia Vascular (NINDS-AIREN)

ANEXOS

E. Criterios de demencia vascular confirmada:
<ol style="list-style-type: none">1. Criterios clínicos de demencia vascular probable.2. Evidencia histopatológica de enfermedad cerebrovascular, obtenida a través de biopsia o autopsia.3. Ausencia de más ovillos neurofibrilares y placas neuríticas de las esperadas por la edad4. Ausencia de otras alteraciones clínicas o anatomopatológicas capaces de explicar la demencia.
F. Clasificación de la demencia vascular con finalidad investigadora:
<ol style="list-style-type: none">1. Demencia vascular cortical2. Demencia vascular subcortical3. Enfermedad de Binswanger4. Demencia talámica.

Tabla A.I.11 (Continuación): Criterios diagnósticos de Demencia Vascular (NINDS-AIREN)

ANEXO II: Declaración de la iniciativa STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*)

En la siguiente tabla se muestran las directrices recomendadas por la iniciativa STROBE para la comunicación de estudios observacionales.²⁸²

Título y resumen	Punto	Recomendación
	1	(a) Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual (b) Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado
Introducción		
Contexto/fundamentos	2	Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica
Objetivos	3	Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada
Métodos		
Diseño del estudio	4	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio
Contexto	5	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos
Participantes	6	(a) Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes (b) Estudios de cohortes: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición Estudios de casos y controles: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso
VARIABLES	7	Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos
Fuentes de datos/medidas	8*	Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida
Sesgos	9	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo
Tamaño muestral	10	Explique cómo se determinó el tamaño muestral
VARIABLES CUANTITATIVAS	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué
MÉTODOS ESTADÍSTICOS	12	(a) Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión (b) Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones (c) Explique el tratamiento de los datos ausentes (<i>missing data</i>) (d) Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se aparearon casos y controles Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo (e) Describa los análisis de sensibilidad

Tabla A.II.1: Declaración de la iniciativa STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*)

ANEXOS

Resultados		
Participantes	13*	(a) Describa el número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados (b) Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase (c) Considere el uso de un diagrama de flujo
Datos descriptivos	14*	(a) Describa las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión (b) Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés (c) Estudios de cohortes: resuma el período de seguimiento (p. ej., promedio y total)
Datos de las variables de resultado	15*	Estudios de cohortes: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo Estudios de casos y controles: describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medidas resumen de exposición
Resultados principales	16	Estudios transversales: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen (a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos (b) Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos (c) Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante
Otros análisis	17	Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad)
Discusión		
Resultados clave	18	Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo
Interpretación	20	Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes
Generabilidad	21	Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa)
Otra información		
Financiación	22	Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo
<p>Nota: Se ha publicado un artículo que explica y detalla la elaboración de cada punto de la lista, y se ofrece el contexto metodológico y ejemplos reales de comunicación transparente¹⁸⁻²⁰. La lista de puntos STROBE se debe utilizar preferiblemente junto con ese artículo (gratuito en las páginas web de las revistas <i>PLoS Medicine</i> [http://www.plosmedicine.org/], <i>Annals of Internal Medicine</i> [http://www.annals.org/] y <i>Epidemiology</i> [http://www.epidem.com/]). En la página web de STROBE (http://www.strobe-statement.org) aparecen las diferentes versiones de la lista correspondiente a los estudios de cohortes, a los estudios de casos y controles y a los estudios transversales.</p> <p>*Proporcione esta información por separado para casos y controles en los estudios con diseño de casos y controles. Si procede, también de los grupos con y sin exposición en los estudios de cohortes y en los transversales.</p>		

Tabla A.II.1 (continuación): Declaración de la iniciativa STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*)

ANEXO III: Cuaderno de recogida de datos

Número identificación _____

1

DATOS FILIACION ADICIONALES

Dirección secundaria _____

Teléfono secundario _____

Localidad de nacimiento _____

Provincia de nacimiento _____

DATOS SOCIODEMOGRAFICOS ADICIONALES

1. Estado civil

Soltero Casado Pareja de hecho Separado/divorciado Viudo NS/NC

2. Años de escolaridad

Edad a la que abandonó los estudios _____

3. Máximo grado académico alcanzado

Iletrado Primarios incompletos (lee y escribe) Primarios

Secundarios Universitarios (grado medio)

Universitarios (grado superior) Doctor NS/NC

4. Profesión

Nunca trabajó Labores del hogar Jefe/Directivo Profesional especializado

Técnico/Diplomado Técnicos y profesionales de apoyo Administrativo

Sector servicios Seguridad Agricultura Trabajo especializado

Operador de maquinaria Trabajo no especializado (peón) Militar NS/NC

5. Ocupación

Activo en su profesión Jubilado sin actividad

Activo en otras ocupaciones Labores del hogar NS/NC

6. Ingresos propios netos mensuales (euros)

Ninguno <500 500-999 1000-1499 1500-2999 > 3000 NS/NC

7. Ingresos netos de la unidad familiar

Ninguno <500 500-999 1000-1499 1500-2999 > 3000 NS/NC

8. Tipo de convivencia

Solo Con Familia Con Hijos Institucionalizado

Con cónyuge/pareja Rotatorio Otros NS/NC

9. Número de personas que integran la unidad familiar conviviente

Número de personas _____

Número identificación _____

2

DETECCION DE LA DEMENCIA**1. ¿Tiene una demencia diagnosticada? (si la respuesta es No pasar a la pregunta 2.)**Sí No

• Tipo de demencia

Alzheimer Vascular Fronto-temporal Demencia por Cuerpos de Lewy Demencia asociada a Parkinson Otras NS/NC

• Nivel Asistencial del diagnóstico

Médico de familia Neurólogo Psiquiatra Geriatra Internista NS/NC

• Fecha del diagnóstico (mes y año) _____

• Fecha de los primeros síntomas (mes y año) _____

• Síntomas principales de inicio (opción única)

Fallos de memoria Desorientación Alteraciones del lenguaje Alteraciones prácticas/fallos en actividades instrumentales Alteraciones gnósicas Disfunción ejecutiva Fallos cognitivos múltiples (de los anteriores) Trastornos de conducta Depresión Otras NS/NC

• ¿Revisado en el hospital?

Sí No

¿Por quién?

Neurólogo Psiquiatra Geriatra Internista NS/NC **2. ¿Ha consultado alguna vez por síntomas sugestivos de demencia?**Sí No (Si la respuesta es No pasar a antecedentes personales)

• Nivel Asistencial al que consultó

Médico de familia Neurólogo Psiquiatra Geriatra Internista NS/NC

• ¿Le enviaron a algún especialista?

Sí No

• ¿A qué especialista le enviaron?

Neurólogo Psiquiatra Geriatra Internista NS/NC

• Síntomas principales por los que consultó

Fallos de memoria Desorientación Alteraciones del lenguaje Alteraciones prácticas/fallos en actividades instrumentales Alteraciones gnósicas Disfunción ejecutiva Fallos cognitivos múltiples (de los anteriores) Trastornos de conducta Depresión Otras NS/NC

Número identificación _____

3

ANTECEDENTES PERSONALES**1. Estado subjetivo de salud**Muy bueno Bueno Regular Malo Muy malo NS/NC **2. Edad de la madre al nacer**Edad _____ NS/NC **3. Edad de la menopausia**Edad _____ NS/NC **4. AF de demencia en primer grado**Sí No Número de familiares con demencia _____ NS/NC **5. AP de TCE con pérdida de conciencia**Sí No **6. Consumo de alcohol**Abstemio Bebedor activo Exbebedor >5 años Exbebedor >10 años Exbebedor >15 años Exbebedor >20 años NS/NC

- Número de cervezas semanales (1 cerveza=1 lata de 330 cc o 2 cañas) _____
- Número de copas de vino a la semana _____
- Número de copas o combinados a la semana _____

7. Consumo de tabacoNunca ha fumado 0-10 cig/día 10-20 cig/día >20 cig/día Exfumador <10 años Exfumador >10 años Exfumador >20 años Exfumador >30 años NS/NC **8. IMC**

Peso _____

Altura _____

9. AP enfermedad tiroideaSí No **10. AP de depresión**Sí No **11. AP Parkinson**Diagnosticado de enfermedad de Parkinson en tratamiento Probable enfermedad de Parkinson Síndrome parkinsoniano en la exploración no detectado previamente No NS/NC **12. AP Temblor esencial**Diagnosticado de temblor esencial Probable temblor esencial (en la exploración) No NS/NC

Número identificación _____

4

13. AP epilepsiaSí No **14. Consumo de pescado**Nunca <1 día/sem 1 día/sem 2 o más días/sem NS/NC **15. AP cardiopatía isquémica**AP de IAM AP de enfermedad coronaria (cateterismo-revascularización) Síntomas recientes de angina No NS/NC **16. AP HTA** (buen control <135/80 con factores de riesgo vascular o <140/90 sin ellos).No tiene HTA HTA conocida HTA no conocida (tras tomas de PA) • En caso de HTA, grado de control: Bueno (controlada) Malo (no controlada)

• En caso de HTA, tiempo de evolución en años: _____

Tratamiento de la HTA si lo tiene (opción de respuesta múltiple):

• IECA Diurético Betabloqueante ARA-2 Inhibidor renina Antagonista del calcio Alfabloqueante

Si no conoce su PA:

• Toma número 1: PAS _____ PAD _____

• Toma número 2: PAS _____ PAD _____

17. AP DMSí No NS/NC • Tipo: DM Tipo 1 DM tipo 2

• Tiempo evolución en años: _____

• Control: Bueno Malo Desconocido (Bueno HbA1c<8)• Tratamiento: Solo dieta ADO Insulina ADO+insulina **18. AP ictus**AP de infarto cerebral o hemorragia (ictus) AP de AIT Ninguno NS/NC **19. Ejercicio físico**

Ejercicio durante más de 30 minutos al día:

• Promedio de días a la semana en el último año (entre 0 y 7): _____

• Intensidad: Más que andar Igual que andar Menos que andar

ANEXO IV: Herramientas para el cribado y diagnóstico de la demencia.

A continuación se muestran los instrumentos que se han empleado para la realización de las fases de cribado y confirmación diagnóstica en el presente estudio.

1. Test de los 7 Minutos de Solomon⁴⁷

Test de Orientación

	Criterios de Puntuación	Respuesta correcta	Respuesta del sujeto	Puntuación
Día de la semana	1 punto si da de forma correcta 7 días			
Día del mes	1 punto si da de forma correcta 31 días			
Mes	3 puntos si da de forma correcta 12 meses			
Año	10 puntos si da de forma correcta 10 años			
Hora	1 punto si da de forma correcta 24 horas			
Suma			113	

Puntuación Total (113 - Suma)

Test de Fluidez Categórica

01	19
02	20
03	21
04	22
05	23
06	24
07	25
08	26
09	27
10	28
11	29
12	30
13	31
14	32
15	33
16	34
17	35
18.	Puntuación Total

Test de Memoria

	Ítem	Denominación*	Recuerdo Inmediato*	Recuerdo Libre	Recuerdo Facilitado
1	Herramienta	Martillo			
2	Edificio	Iglesia			
3	Electrodoméstico	Televisor			
4	Verdura	Zanahoria			
5	Animal	Elefante			
6	Mueble	Silla			
7	Juego de mesa	Dominó			
8	Material escolar	Regla			
9	Medio de transporte	Tren			
10	Instrumento musical	Guitarra			
11	Planta	Plátano			
12	Utensilio para el aseo	Peine			
13	Parte del cuerpo	Ojo			
14	Prenda de vestir	Sombrero			
15	Utensilio de cocina	Sartén			
16	Material deportivo	Raqueta			
	Totales			Rec. Libre (27-10)	Rec. Facilitado (27-10)
				Recuerdo Total (Recuerdo Libre + Recuerdo Facilitado = 0-15)	

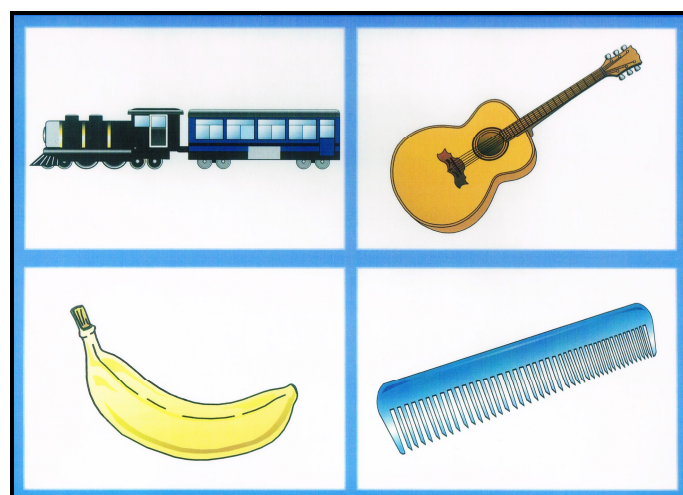
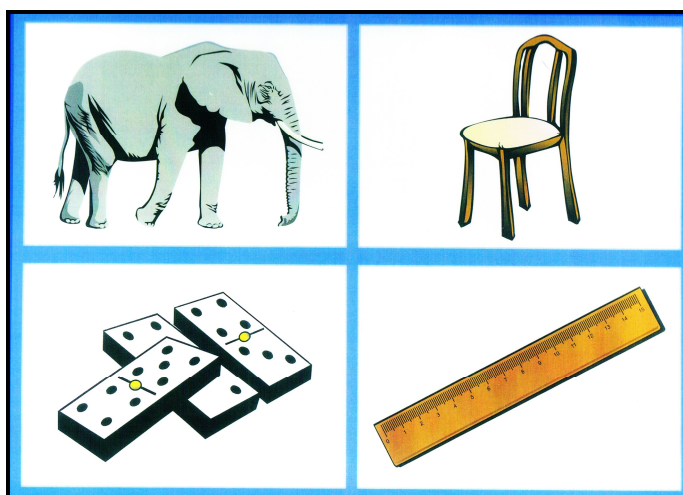
*Items 2 y 9 pueden tener respuestas, aunque no contabilizan en la puntuación total del Test

Test del Reloj

1.	Sólo los números del 1 al 12	
2.	Los números siguen la secuencia correcta entre 1 y 12	
3.	Los números se sitúan en la posición correcta	
4.	Presencia de dos manecillas	
5.	La Hora (11) está bien señalado	
6.	Los minutos (55 "3" no en el reloj) están bien señalados	
7.	Los manecillos tienen una proporción correcta	
	Puntuación Total (0-7)	

Test de los 7 minutos de Solomon (I): Test de Orientación, test de memoria, test de fluidez categorial, test del reloj.

ANEXOS



Test de los 7 minutos de Solomon (II): Láminas de recuerdo libre y facilitado

ANEXOS



Test de los 7 minutos de Solomon (II): Láminas de recuerdo libre y facilitado (cont.)

Tabla de Puntuación

Test del Reloj		Aprendizaje Total		Fluidez Verbal		Test de Orientación		Total T7M		Centil
Puntuación directa	Puntuación Z	Puntuación directa	Puntuación Z	Puntuación directa	Puntuación Z	Puntuación directa	Puntuación Z	Suma Z	Total T7M	
7	0,88	16	0,82	30	3,48	113	0,34	5,32	89	99
				112	0,27	4,68	81			
				29	3,25	111	0,20	4,61	82	
				110	0,14	4,38	81			
6	0,47	15	0,26	28	3,02	110	0,14	4,15	79	
				109	0,07	3,93	78			
				27	2,79	108	0,01	3,70	76	
				107	-0,01	3,43	74			
5	0,06	14	-0,30	26	2,56	106	-0,08	3,16	72	
				106	-0,28	2,98	71			
				25	2,34	104	-0,39	2,83	70	
				103	-0,33	2,68	69			
4	-0,36	13	-0,85	24	2,11	102	-0,39	2,56	68	
				102	-0,46	2,39	67			
				23	1,88	101	-0,46	2,26	66	
				100	-0,53	2,13	65			
3	-0,77	12	-1,41	22	1,65	99	-0,66	2,00	64	
				98	-0,66	1,87	63			
				21	1,43	97	-0,73	1,68	62	
				97	-0,73	1,57	61			
2	-1,18	11	-1,97	20	1,20	95	-0,86	1,44	60	
				95	-0,86	1,27	59			
				19	0,97	93	-0,99	1,07	58	
				93	-0,99	0,91	57			
1	-1,60	10	-2,57	18	0,74	91	-1,29	0,85	56	
				91	-1,29	0,72	55			
				17	0,51	89	-1,58	0,57	54	
				89	-1,58	0,41	53			
0	-2,01	9	-3,09	16	0,20	87	-1,99	0,31	52	
				87	-1,99	0,10	51			
				15	0,06	85	-2,00	-0,01	50	
				85	-2,00	-0,13	49			
0	-2,01	8	-3,65	14	0,17	83	-2,32	-0,29	48	
				83	-2,32	-0,43	47			
				13	-0,40	81	-2,61	-0,55	46	
				81	-2,61	-0,70	45			
0	-2,01	7	-4,21	12	-0,62	79	-2,99	-0,87	44	
				79	-2,99	-1,16	42			
				11	-1,18	77	-3,26	-1,23	41	
				77	-3,26	-1,45	40			
0	-2,01	6	-4,77	10	-1,08	75	-3,54	-1,68	39	
				75	-3,54	-1,99	38			
				9	-1,31	73	-3,82	-2,00	37	
				73	-3,82	-2,20	36			
0	-2,01	5	-5,32	8	-1,54	71	-4,06	-2,42	35	
				71	-4,06	-2,68	34			
				7	-1,76	69	-4,32	-2,99	33	
				69	-4,32	-3,16	32			
0	-2,01	4	-5,88	6	-1,99	67	-4,55	-3,43	31	
				67	-4,55	-3,85	30			
				5	-2,22	65	-4,83	-4,15	29	
				65	-4,83	-5,16	28			
0	-2,01	3	-6,44	4	-2,45	63	-5,05	-4,68	27	
				63	-5,05	-5,45	26			
				2	-2,91	61	-5,32	-5,88	25	
				61	-5,32	-5,88	24			
0	-2,01	2	-7,00	3	-2,91	59	-5,55	-6,32	23	
				59	-5,55	-6,05	22			
				1	-3,47	57	-5,97	-6,71	21	
				57	-5,97	-7,11	20			
0	-2,01	1	-7,56	2	-3,90	55	-6,18	-7,11	19	
				55	-6,18	-7,11	18			
				0	-4,46	53	-6,45	-7,11	17	
				53	-6,45	-7,11	16			
0	-2,01	0	-8,12	1	-4,95	51	-6,71	-7,11	15	
				51	-6,71	-7,11	14			
				0	-5,41	49	-6,98	-7,11	13	
				49	-6,98	-7,11	12			
0	-2,01	0	-8,12	0	-5,97	47	-7,11	-7,11	11	
				47	-7,11	-7,11	10			
				0	-6,43	45	-7,11	-7,11	9	
				45	-7,11	-7,11	8			
0	-2,01	0	-8,12	0	-6,98	43	-7,11	-7,11	7	
				43	-7,11	-7,11	6			
				0	-7,44	41	-7,11	-7,11	5	
				41	-7,11	-7,11	4			
0	-2,01	0	-8,12	0	-7,94	39	-7,11	-7,11	3	
				39	-7,11	-7,11	2			
				0	-8,40	37	-7,11	-7,11	1	
				37	-7,11	-7,11	0			

Test de los 7 minutos de Solomon (III). Puntuación de corte: Total 7M < 20 (< Percentil 8)

ANEXOS

2. Test del informador de Jorm: SS-IQCODE ^{204,205}

Trate de recordar como era su familiar hace 10 años y compárelo con su situación actual. Señale los cambios que haya observado en él para cada una de las siguientes cosas					
	1	2	3	4	5
	Mucho mejor	Un poco mejor	Apenas ha cambiado	Un poco peor	Mucho peor
1. Recordar los nombres de las personas más allegadas (parientes, amigos).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Recordar cosas sucedidas en los últimos meses (noticias, sucesos familiares).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Recordar lo que se habló en una conversación mantenida unos días antes.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Mantener una conversación sin olvidar lo que se dijo unos minutos antes, sin pararse en medio de una frase, o sin olvidar lo que quería decir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Recordar la fecha en que vive.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Conocer el sitio de los armarios de su casa y donde se guardan las cosas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Saber donde se encuentra una cosa que dejo descolocada.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Aprender a manejar un aparato nuevo (lavadora, secador, coche)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Recordar las cosas sucedidas recientemente, en las últimas horas o días.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Aprender cosas nuevas en general.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Comprender el significado de palabras poco corrientes (de la prensa, TV, etc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Entender artículos de periódicos o revistas en los que está interesado.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Seguir una historia en un libro, el cine, la radio o la TV.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Tomar decisiones en cuestiones cotidianas (elegir vestidos o comida).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Manejar los asuntos financieros (pensión, bancos, impuestos, rentas etc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Resolver problemas aritméticos cotidianos (tiempos, cantidades, distancias)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. ¿Cree que su inteligencia ha cambiado algo durante los últimos 5 años?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Total (sobre 85)					

Test del informador: SS-IQCODE

ANEXOS

3. Cuestionario de demencia (*Dementia Questionnaire-DQ*-)²⁰⁸

Contestar Sí/No/No sabe y fecha	
Memoria	
¿Tenía algún problema en?	
1.	Memoria
2.	Recordar nombres de personas
3.	Reconocer caras familiares
4.	Perderse en su casa
5.	Perderse en la calle en lugares conocidos
6.	Recordar listas cortas de elementos
7.	El incremento de los problemas de memoria fue progresivo _____ o con empeoramientos bruscos _____
8.	Los problemas de memoria empezaron súbitamente _____ o lentamente _____
9.	¿Consultó alguna vez a un médico por los problemas de memoria?
10.	Si consultó, ¿que explicación le dieron? _____
Expresión	
11.	¿Tuvo alguna vez problemas para encontrar la palabra exacta o expresarse?
12.	¿Hablaba menos según pasaba el tiempo?
13.	¿Tenía tendencia a anclarse en el pasado?
Funcionamiento diario	
14.	Problemas con tareas domésticas
15.	Problemas en el manejo del dinero
16.	Comprender situaciones o explicaciones
17.	Dificultad en el trabajo (marcar sí/no)
	Edad de jubilación _____ Fecha jubilación _____
	Fecha de cambio significativo en el rendimiento laboral _____
18.	Problemas para vestirse o asearse
19.	Problemas para comer de forma independiente
20.	Mal control de esfínteres
21.	Agitación o nerviosismo
Otros problemas	
22.	Hipertensión arterial
23.	Ictus
24.	Más de un ictus
25.	Un lado del cuerpo más débil que el otro
26.	Enfermedad de Parkinson (temblor, rigidez, dificultad en la marcha)
27.	Traumatismo craneal con pérdida de conciencia de más de unos segundos
28.	Crisis epilépticas
29.	Sífilis
30.	Diabetes
31.	Problemas con la bebida
32.	Coincidieron los problemas de memoria con la ingesta de alcohol
33.	Tristeza o depresión durante más de 2 semanas
34.	Si lo estuvo, ¿buscó tratamiento?
35.	Euforia desmedida
36.	Si la tuvo, ¿buscó tratamiento?
37.	¿Buscó ayuda de un psiquiatra o psicólogo alguna vez por alguna razón?
38.	¿Estuvo hospitalizado por enfermedad psiquiátrica? _____
	¿Dónde? _____
39.	Síndrome de Down
40.	Otros problemas médicos que no hayamos comentado _____
Consultas médicas	
41.	Nombre y Centro de Salud o Hospital de los médicos que consultó por estos problemas _____
42.	¿Recibió alguna vez medicación?
43.	¿Fue evaluado por un neurólogo o psiquiatra?
44.	¿Se le realizó un TAC craneal?
45.	Ingresó en una residencia? _____
	¿Dónde? _____
46.	¿Cuál fue el diagnóstico que le dieron? _____
Reconocimiento del problema	
47.	¿Cuál fue la primera persona que percibió alguna anomalía? _____
48.	¿Qué síntomas notó? _____
49.	¿Cuándo fue la última vez que (el paciente) parecía encontrarse realmente bien? _____

Cuestionario de Demencia (DQ)

4. *Cambridge Examination of Mental Disorders of the Elderly*(*CAMDEX*)⁷⁰

PARTE I: PREGUNTAS RELACIONADAS CON EL ESTADO ACTUAL

Las preguntas 1-14 son de información del entrevistador y centro de realización

14. Nombre
15. Edad
16. Fecha de nacimiento
17. Edad cuando dejó el colegio
- 17 a. Años de escolaridad
18. Años educación posterior
19. Actualmente vive en

FUNCION CEREbroVASCULAR

20. ¿Dolor de cabeza?
21. ¿Mareos?
22. ¿Caídas?
23. ¿Pérdida repentina de fuerza, visión, etc.?

SUEÑO

24. Dificultad para conciliar el sueño
25. Inquietud o insomnio
26. Patrón de sueño modificado

ÁNIMO DEPRESIVO

27. Pérdida o aumento de apetito
28. Pérdida o aumento de peso
29. Capacidad de afrontamiento
30. Capacidad de decisión
31. Pérdida de interés
32. Pérdida de energía
33. Buscar estar solo
34. Capacidad de concentración
35. Enlentecimiento del lenguaje
36. Enlentecimiento del pensamiento
37. Sensación de estar deprimido
38. Duración de la depresión
39. Motivo de la depresión
40. ¿Diferente a estar triste?
41. ¿Puede ser animado?
42. ¿Afecta a todo?
43. Cambio durante el día
44. ¿Culpabiliza a otros?
45. Sentimiento de culpa
46. Sentimiento de cara al futuro
47. ¿Piensa que la vida no merece la pena?
48. Pensamientos suicidas

PREOCUPACIÓN / ANSIEDAD

49. ¿Más tenso por cosas insignificantes?
50. ¿Irritable al límite?
51. ¿Muy ansioso o atemorizado?
52. ¿Ansioso y con malestar físico?
53. Situaciones provocadoras de ansiedad

54. Ataques de miedo o pánico
55. Duración de esos ataques

ACTIVIDADES COTIDIANAS

56. Dificultad al iniciar movimientos
57. Caminar más lento
58. Letra más pequeña o temblorosa
59. Cambios en la expresión facial
60. Ayuda en cambio de dinero
61. Dificultad en tareas domésticas
62. ¿Causas físicas? (según entrevistador)
63. Dificultad en control de vejiga

MEMORIA

64. Problemas de memoria
65. Olvida a menudo dónde deja sus cosas
66. Olvida nombres de personas íntimas

67. Se pierde en la vecindad
68. Duración problemas
69. Forma de aparición de problemas
70. Proceso de evolución desde que empezó

FUNCIONAMIENTO MENTAL GENERAL

71. Alusiones al pasado
72. Dificultad para encontrar palabras
73. Duración de la dificultad

SÍNTOMAS PARANOIDES Y PSICÓTICOS

74. Alucinaciones auditivas
75. Duración
76. Alucinaciones visuales
77. duración
78. ¿Totalmente despierto cuando le ha sucedido?
79. ¿Creyó que era real la alucinación?
80. Sentirse observado o espiado
81. Duración
82. Percepción de estar siendo controlado
83. Duración
84. Sensación extraña respecto a su cuerpo
85. Duración
86. Molestia o interferencia a nivel físico
87. Duración

ANEXOS

PARTE II: PREGUNTAS SOBRE ANTECEDENTES PERSONALES

- | | |
|--|--|
| 88. Diagnóstico crisis cardíaca | 98. ¿Se considera una persona nerviosa? |
| 89. Diagnóstico de presión alta | 99. Tratamiento por enfermedad mental |
| 90. Diagnóstico de apoplejía | 100. Reacción a fármacos |
| 91. Golpe en cabeza con pérdida de conocimiento | 101. Reacción a fármacos con pérdida de conocimiento |
| 92. Crisis epilépticas | 102. Reacción a fármacos con confusión |
| 93. Fumador (20 o más cigarrillos al día) | 103. Reacción a fármacos con fiebre |
| 94. Bebedor (más de 10 unidades diarias durante dos semanas) | 104. Reacción a fármacos con hospitalización |
| 95. ¿Ha pensado que vivía en exceso? | |
| 96. Problemas causados por la bebida | |
| 97. Fármacos | |

PARTE III: PREGUNTAS SOBRE ANTECEDENTES FAMILIARES

- | | |
|---|--|
| 105. Hijos varones (vivos o fallecidos) | 122. Familiares femeninos con diabetes |
| 106. Hijas (vivas o fallecidas) | 123. Familiares masculinos con diabetes |
| 107. Hermanos varones (vivos o fallecidos) | 124. ¿Tuvo diabetes el sujeto? |
| 108. Hermanas (vivas o fallecidas) | 125. Familiares femeninos con Parkinson |
| 109. Lugar entre los hermanos | 126. Familiares masculinos con Parkinson |
| 110. Edad de la madre, si vive | 127. ¿Tiene Parkinson el sujeto? |
| 111 a. Edad de la madre al morir | 128. Familiares femeninos con Síndrome de Down |
| 111 b. Edad del sujeto el fallecer ésta | 129. Familiares masculinos con Síndrome de Down |
| 112. Edad del padre, si vive | 130. ¿Tiene el sujeto Síndrome de Down? |
| 113. Edad del padre cuando falleció | 131. Familiares femeninos con leucemia |
| 114. Familiares femeninos con problemas de memoria | 132. Familiares masculinos con leucemia |
| 115. Familiares masculinos con problemas de memoria | 133. ¿Tuvo leucemia el sujeto? |
| 116. Familiares femeninos con infarto cardíaco | 134. Familiares femeninos con cáncer |
| 117. Familiares masculinos con infarto cardíaco | 135. Familiares masculinos con cáncer |
| 118. Familiares femeninos con apoplejía | 136. ¿Tuvo el sujeto cáncer? |
| 119. Familiares masculinos con apoplejía | 137. Familiares femeninos con trastorno emocional |
| 120. Familiares femeninos con hipertensión | 138. Familiares masculinos con trastorno emocional |
| 121. Familiares masculinos con hipertensión | |

SECCIÓN B: EXAMEN COGNITIVO CAMCOG

ORIENTACIÓN

- 139. Día de la semana
- 140. Día del mes
- 141. Mes
- 142. Año
- 143. Estación del año
- 144. País (CC. AA.)
- 145. Provincia (comarca)
- 146. Ciudad
- 147. Piso del edificio
- 148. Nombre del lugar

LENGUAJE

Comprensión: respuesta motora

- 149. Cabeza hacia delante
- 150. Tocar oreja derecha
- 151. Mirar al techo y luego al suelo
- 152. Tocar hombros con dos dedos

Comprensión: respuesta verbal

- 153. ¿Es esto un hotel?
- 154. Pueblos mayores que ciudades
- 155. Radio antes que TV en el país

DENOMINACIÓN

- 156. Mostrar lápiz
- 157. Nombrar objetos

EXPRESIÓN: FLUIDEZ

- 158. N° de animales en 1 minuto

EXPRESIÓN: DEFINICIONES

- 159. Acción con martillo
- 160. Compra de medicinas
- 161. Puente
- 162. ¿Qué es una opinión?

ANEXOS

EXPRESIÓN: REPETICIÓN

163. "En un trigal....."
163 a. "Ni sí ni no...."

MEMORIA

Recuerdo

164. Recuerdo de objetos

Reconocimiento

165. Imágenes anteriores

Recuerdo de información remota

Nacidos antes de 1940

166. Inicio I Guerra Mundial (-/+ 1 año)
167. Inicio Guerra Civil Española (+/- 1 año)
168. Líder de los alemanes
169. Jefe de Estado español (fin de GCE)

170. Antonio Machín

171. Famoso trasatlántico hundido

Nacidos después de 1940

- 166 a. Presidente asesinado en Texas
167 a. Grupo musical británico
168 a. Pintor de "El Guernica"
169 a. Lola Flores
170 a. Presidente después de Franco
171 a. Partido de Santiago Carrillo

Recuerdo información reciente

172. Nombre del rey actual
173. Sucesor
174. Presidente del gobierno
175. Noticias recientes

Fijación

176. Tres objetos
177. Nº de repeticiones

ATENCIÓN/CONCENTRACIÓN

178. Contar Hacia atrás a partir de 20
179. Restar 7 a partir de 100 (1 punto por cada diferencia de 7)
179 a. Restar 3 a partir de 30
179 b. Repetir 5-9-2

MEMORIA: RECUERDO

180. Objetos a recordar

LENGUAJE: Lectura comprensiva

181. Cierre los ojos
182. Manos detrás de la cabeza

SECCIÓN C: OBSERVACIONES DEL ENTREVISTADOR

207. Aspecto descuidado
208. No colaborador
209. Suspiciosa
210. Hostil o irritable
211. Absurdo, incongruente
212. Lento y poco activo
213. Inquieto
214. Ansiedad y miedo
215. Ánimo depresivo
216. Ánimo cambiante

PRAXIS

Copiar y dibujar

183. Copiar pentágono
184. Copiar espiral
185. Copiar casa
186. Dibujar reloj

Escritura espontánea

187. Escritura de frase

Praxis ideacional:

188. Doblado de papel
189. Meter hoja en sobre

Escribir al dictado

190. Escribir dirección

Praxis ideomotora

191. Decir adiós con la mano
192. Cortar con tijeras
193. Cepillar dientes

CÁLCULO

194. Dinero
195. Cambio

MEMORIA: REPETICIÓN

196. Repetir dirección

FUNCIÓN EJECUTIVA

Pensamiento abstracto

197. Semejanza "perro-gato"
197 a. Semejanza "rojo-verde"
198. Semejanza "camisa-vestido"
199. Semejanza "mesa-silla"
200. Semejanza "planta-animal"

Fluidez ideacional

- 200 a. Uso de objetos

Razonamiento visual

- 200 b. Razonamiento visual

PERCEPCIÓN VISUAL

Personajes conocidos

201. ¿Quién es?

Reconocimiento de objetos

202. Objetos desde ángulos inusuales

Reconocimiento de personal/función

203. ¿Quién es o qué hace?

CURSO DEL TIEMPO

204. Estimación de la hora actual
205. Duración estimada de la entrevista
206. Duración real de la entrevista

ANEXOS

- 227. Uso peculiar de términos
- 228. Habla consigo mismo
- 229. Atención disminuida

- 230. Enjuiciamiento disminuido
- 231. Preocupaciones hipocondríacas

SECCIÓN D: EXAMEN FÍSICO DEL ENTREVISTADOR

- 232. Presión sistólica
- 233. Presión diastólica
- 234. Reflejos osteotendinosos
- 235. Reflejos plantares
- 236. Signos extrapiramidales
- 237. Hemiparesia
- 238. Marcha
- 239. Movilidad

- 240. Sordera
- 241. Deficiencias visuales
- 242. Temblor
- 243. Dificultad física que interfiera con actividad manual
- 244. Movimientos oculares anormales
- 245. Respiración disneica

SECCIÓN E: PRUEBAS ANALÍTICAS (si están disponibles)

- 246. Hemograma
- 247. B12 o ácido fólico, vitamina B
- 248. T3, T4, TSH
- 249. Creatinina, urea y electrolitos
- 250. P. de funcionamiento hepático

- 251. TAC ó RMN
- 252. EEG, SPECT ó PET
- 253. VDRL, VIH, etc.
- 254. ¿Exclusión de causas de demencia específicas?

SECCIÓN F: LISTA DE MEDICAMENTOS ACTUALES

SECCIÓN G: INFORMACIÓN ADICIONAL

ANEXOS

5. “Global Deterioration Staging” (GDS)²⁴⁷

GDS1 Sin alteración cognitiva. Normal	Ausencia de quejas subjetivas. Ausencia de trastornos evidentes de la memoria en la entrevista clínica.
GDS 2 Disminución cognitiva muy leve. Deterioro asociado a la edad	Quejas subjetivas de defectos de memoria, sobre todo en: a) Olvido de dónde ha colocado objetos familiares. b) Olvido de nombres previamente bien conocidos. No hay evidencia objetiva de defectos de memoria en el examen clínico. No hay defectos objetivos en el trabajo o en situaciones sociales. Hay pleno conocimiento y valoración de la sintomatología.
GDS 3 Defecto cognitivo leve Deterioro cognitivo leve	Primeros defectos claros: manifestaciones en una o más de estas áreas: a) El paciente puede haberse perdido en un lugar no familiar. b) Los compañeros detectan rendimiento laboral pobre. c) Las personas más cercanas detectan defectos en la evocación de palabras y nombres. d) Al leer un párrafo de un libro retiene muy poco material. e) Puede mostrar una capacidad muy disminuida en el recuerdo de las personas nuevas que ha conocido. f) Puede haber perdido o colocado en un lugar erróneo un objeto de valor. g) En la exploración clínica puede hacerse evidente un defecto de concentración. Un defecto objetivo de memoria únicamente se observa con una entrevista intensiva. Aparece un decremento de los rendimientos en situaciones laborales o sociales exigentes. La negación o desconocimiento de los defectos se hace manifiesta en el paciente. Los síntomas se acompañan de ansiedad discreta-moderada.
GDS 4 Defecto cognitivo moderado Demencia leve	Defectos claramente definidos en una entrevista clínica cuidadosa en las áreas siguientes: a) Conocimiento disminuido de los acontecimientos actuales y recientes. b) El paciente puede presentar cierto déficit en el recuerdo de su propia historia personal. c) Defecto de concentración puesto de manifiesto en la sustracción seriada de sietes. d) Capacidad disminuida para viajes, finanzas, etc. Frecuentemente no hay defectos en las áreas siguientes: a) Orientación en tiempo y persona. b) Reconocimiento de personas y caras familiares. c) Capacidad de desplazarse a lugares familiares. Incapacidad para realizar tareas complejas. La negación es el mecanismo de defensa dominante. Disminución del afecto y abandono en las situaciones más exigentes.
GDS 5 Defecto cognitivo moderado-grave Demencia moderada	El paciente no puede sobrevivir mucho tiempo sin alguna asistencia. No recuerda datos relevantes de su vida actual: su dirección o teléfono de muchos años, los nombres de familiares próximos (como los nietos), el nombre de la escuela, etc. Es frecuente cierta desorientación en tiempo (fecha, día de la semana, estación, etc.) o en lugar. Una persona con educación formal puede tener dificultad contando hacia atrás desde 40 de cuatro en cuatro, o desde 20 de dos en dos. Mantiene el conocimiento de muchos de los hechos de mayor interés concernientes a sí mismo y a otros. Invariablemente sabe su nombre, y generalmente el de su esposa e hijos. No requiere asistencia en el aseo ni en la comida, pero puede tener cierta dificultad en la elección de los vestidos adecuados
GDS 6 Defecto cognitivo grave Demencia moderada-avanzada	Ocasionalmente puede olvidar el nombre de la esposa, de la que, por otra parte, depende totalmente para sobrevivir. Desconoce los acontecimientos y experiencias recientes de su vida. Mantiene cierto conocimiento de su vida pasada, pero muy fragmentario. Generalmente desconoce su entorno, el año, la estación, etc. Puede ser incapaz de contar desde 10 hacia atrás, y a veces hacia adelante. Requiere cierta asistencia en las actividades cotidianas. Puede tener incontinencia o requerir ayuda para desplazarse, pero puede ir a lugares familiares. El ritmo diurno está frecuentemente alterado. Casi siempre recuerda su nombre. Frecuentemente sigue siendo capaz de distinguir entre las personas familiares y no familiares de su entorno. Cambios emocionales y de personalidad bastante variables, como: a) Conducta delirante: puede acusar de impostora a su esposa, o hablar con personas inexistentes, o con su imagen en el espejo. b) Síntomas obsesivos, como actividades repetitivas de limpieza. c) Síntomas de ansiedad, agitación e incluso conducta violenta, previamente inexistente. d) Abulia cognitiva, pérdida de deseos, falta de elaboración de un pensamiento para determinar un curso de acción propositivo.
GDS 7 Defecto cognitivo muy grave Demencia grave	Pérdida progresiva de las capacidades verbales. Inicialmente se pueden verbalizar palabras y frases muy circunscritas; en las últimas fases no hay lenguaje, únicamente gruñidos. Incontinencia de orina. Requiere asistencia en el aseo y en la alimentación. Se van perdiendo las habilidades psicomotoras básicas, como la deambulación. El cerebro es incapaz de decir al cuerpo lo que ha de hacer. Frecuentemente aparecen signos y síntomas neurológicos generalizados y corticales.

“Global Deterioration Staging” (GDS) de Reisberg

ANEXOS

6. “Clinical Dementia Rating” de Hughes (CDR)²⁴⁹.

	Sanos (CDR 0)	Cuestionable (CDR 0,5)	Leve (CDR 1)	Moderada (CDR 2)	Grave (CDR 3)
Memoria	Sin pérdida de memoria. Olvidos de poca importancia.	Olvidos consistentes leves: recuerdo parcial de acontecimientos. Olvidos "benignos".	Pérdida de memoria moderada, más marcada para acontecimientos recientes; el defecto interfiere con actividades diarias.	Grave pérdida de memoria; retención exclusiva de material muy importante; pérdida rápida de material nuevo.	Grave pérdida de memoria, sólo quedan fragmentos.
Orientación	Completamente orientado.	Completamente orientado	Algunas dificultades con relaciones temporales; orientados por lugar y persona durante la prueba pero puede haber desorientación geográfica.	Habitualmente desorientación temporal, a menudo de lugar.	Orientación sólo respecto a personas.
Juicio y resolución de problemas	Resuelve bien problemas cotidianos; juicio bueno en relación al rendimiento pasado.	Sólo deterioro dudoso en la resolución de problemas. Similitudes/ diferencias	Dificultad moderada para manejar problemas complejos; juicio social suele mantenerse.	Manejo de problemas gravemente deteriorado. Similitudes/ diferencias; juicio social suele estar deteriorado.	Incapaz de intentar juicios o resolver problemas.

“Clinical Dementia Rating” (CDR) de Hughes (I)

Vida social	Función independiente en nivel habitual de trabajo, compras, negocios y asuntos financieros, grupos sociales y voluntarios.	Deterioro dudoso o leve si es que existe, en estas actividades.	Incapaz de funcionar independientemente en estas actividades aunque todavía puede realizar algunas; puede aparecer normal en contacto casual.	Ninguna pretensión de funcionamiento independiente fuera del hogar.	Ninguna pretensión de funcionamiento independiente fuera del hogar.
El hogar y las aficiones	Vida doméstica, aficiones, intereses intelectuales se mantienen bien.	Vida doméstica, aficiones, intereses intelectuales se mantienen bien, sólo ligeramente deteriorados.	Leve pero definitivo deterioro de función doméstica; se abandonan las tareas más difíciles; se abandonan aficiones e intereses más complejos.	Sólo se conservan las tareas más sencillas; intereses muy limitados. Mantenimiento pobre.	Ninguna función doméstica significativa fuera de la habitación propia.
Cuidado personal	Totalmente capaz de cuidarse de sí mismo.	Totalmente capaz de cuidarse de sí mismo.	Necesita estimulación ocasional.	Necesita asistencia para vestirse, lavarse y cuidar de sus efectos personales.	Requiere mucha ayuda para el cuidado personal; a menudo incontinente.

“Clinical Dementia Rating” (CDR) de Hughes (II)

ANEXOS

7. Escala de evaluación rápida de discapacidad (RDRS-2)⁴¹⁸

	1	2	3	4: Especificaciones
1. No necesita ayuda 2. Necesita ayuda mínima 3. Le tienen que ayudar bastante 4. Es totalmente dependiente				
Ayuda en las capacidades de la vida cotidiana				
1. Comer	Nada	Un poco	Mucho	Alimentado con cuchara o iv
2. Andar (con bastón o andador si usa)	Nada	Un poco	Mucho	No camina
3. Movilidad (salir de casa o ir de un lado a otro, en silla de ruedas si la usa)	Nada	Un poco	Mucho	No puede salir de casa
4. Bañarse (incluye obtener lo necesario, supervisarlo)	Nada	Un poco	Mucho	Hay que bañarlo
5. Vestirse (incluye ayuda en la selección del vestuario)	Nada	Un poco	Mucho	Hay que vestirlo
6. Lavarse (incluye ayuda con la ropa, limpieza o ayuda con la ostomía o el catéter si los usa)	Nada	Un poco	Mucho	Emplea cuña o es incapaz de cuidar su ostomía o catéter
7. Arreglarse (afeitado en el hombre, peinado en la mujer, cuidado de las uñas y los dientes)	Nada	Un poco	Mucho	Hay que arreglarlo
8. Tareas adaptativas (gestión de dinero, objetos personales, llamar por teléfono, comprar el periódico, artículos de tocador).	Nada	Un poco	Mucho	No es capaz de actuar solo
Grado de incapacidad				
9. Comunicación (expresarse)	Nada	Un poco	Mucho	No se comunica
10. Oído (con prótesis si la usa)	Nada	Un poco	Mucho	Parece que no oye
11. Vista (con gafas si las usa)	Nada	Un poco	Mucho	No ve
12. Dieta (desviación de la norma)	Nada	Un poco	Mucho	Alimentación iv
13. Encamado durante el día (siguiendo órdenes o voluntariamente)	Nada	Un poco	Mucho	La mayor parte del tiempo o todo el tiempo
14. Incontinencia (orina, heces, con catéter, o prótesis si los usa)	Nada	Un poco	Mucho	No tiene control
15. Medicación	Nada	Un poco	Mucho	A diario inyección y vo si usa
Grado de problemas especiales				
16. Confusión mental	Nada	Un poco	Mucho	Extrema
17. Falta de cooperación	Nada	Un poco	Mucho	Extrema
18. Depresión	Nada	Un poco	Mucho	Extrema

Escala de evaluación rápida de discapacidad (RDRS-2)

ANEXO V: Hoja de información y consentimiento informado

Apreciado Sr./Sra.

Le invitamos a participar en el estudio de investigación clínica que lleva por título:

Epidemiología de la Demencia en Valladolid (Estudio DEMINVALL).

Este estudio lo llevará a cabo un equipo investigador formado por neurólogos, psicólogos clínicos, médicos de familia, un endocrinólogo, la Unidad de Apoyo a la Investigación y Trabajadores Sociales del Hospital Universitario Río Hortega. Participarán también investigadores del Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III de Madrid.

Antes de confirmar su participación en el estudio es importante que entienda en qué consiste. Por favor, lea detenidamente este documento y haga todas las preguntas que le puedan surgir.

Objetivos:

El propósito principal del estudio es conocer la frecuencia de la demencia en nuestro entorno así como describir la frecuencia de las distintas enfermedades que la producen, fundamentalmente la Enfermedad de Alzheimer.

Además, se estudiarán de forma específica factores de riesgo de la enfermedad, la discapacidad que provoca, los trastornos del sueño y nutricionales, los problemas sociales de los pacientes y sus familias, el consumo de recursos sanitarios y las repercusiones de la demencia sobre los cuidadores.

Procedimiento:

Ha sido seleccionado de acuerdo con los datos de su tarjeta sanitaria por su edad y por residir en una de las tres zonas de estudio que nos interesan. Tras solicitarle algunos datos personales, le preguntaremos por sus antecedentes y le realizaremos un breve test, de una duración aproximada de 10 minutos, que nos permitirá conocer si usted puede padecer algún problema neurológico asociado al envejecimiento.

Si el resultado del test es normal volveremos a solicitar su colaboración en los próximos dos años y en el año 2012 le propondremos realizarlo de nuevo.

Si el resultado del test nos indica que puede padecer alguna enfermedad le proponemos un estudio detallado realizado por neurólogos y psicólogos del Hospital Universitario Río Hortega así como una breve entrevista telefónica por parte de los Trabajadores Sociales del Hospital. La atención que recibirá será algo más exhaustiva que la normal en estos casos. Si lo desea, una vez

ANEXOS

finalizado el estudio, continuaremos atendiéndole dentro de la práctica clínica habitual en las consultas de neurología del hospital.

Como parte del estudio se le realizarán las pruebas complementarias habituales que incluyen un análisis de sangre y una prueba de imagen (TAC o Resonancia Magnética Cerebral).

Beneficios/riesgos:

Su participación en el estudio puede facilitar la detección de enfermedades degenerativas en sus fases incipientes y, de este modo, iniciar tratamientos que pueden enlentecer la progresión de la enfermedad.

La información que obtengamos en este estudio puede contribuir a un mejor conocimiento de la demencia y puede resultar útil para la planificación y distribución de tratamientos y recursos sociales y sanitarios en pacientes futuros.

No contemplamos riesgo alguno por la participación en el estudio.

Participación voluntaria:

Su participación en el estudio es enteramente voluntaria. Si decide participar podrá retirarse en cualquier momento sin dar explicaciones. En ningún caso afectará a su atención médica posterior.

Confidencialidad:

Toda la información que se recoja de usted se guardará y analizará en un sistema informático y será estrictamente confidencial siguiendo la normativa vigente en España relativa a la protección de datos de carácter personal. Los resultados del estudio siempre se presentarán de forma global y nunca, bajo ningún concepto, de forma individualizada.

Revisión ética:

Un Comité Ético independiente ha revisado los objetivos y la propuesta de realización del estudio y ha dado su aprobación favorable.

Preguntas/Información

Si usted o su familia tienen alguna pregunta con respecto al estudio puede contactar con el equipo investigador.



Fdo.: Miguel Angel Tola Arribas
Neurólogo. Director del estudio DEMINVALL

ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TITULO DEL PROYECTO

Epidemiología de la demencia en Valladolid. Estudio DEMINVALL.

Nombre del sujeto de estudio:

Yo

Con DNI (opcional)

He sido informado verbalmente por parte del investigador del estudio que se está realizando.

1. He recibido suficiente información sobre el estudio.
2. He podido hacer preguntas sobre el estudio.
3. He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.
4. Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados sanitarios.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma

Firma del representante legal en su caso

Investigador:

Firma:

Fecha: ____/____/____

8. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Olshansky SJ, Carnes BA, Cassel CK. The aging of the human species. *Sci Am.* Apr 1993;268(4):46-52.
2. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA.2013."Estimaciones de la población actual en España". Madrid: INE [consulta 26 Junio 2013]. www.ine.es.
3. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA.2012."Proyecciones de población a largo plazo". Madrid:INE [consulta 23 de Julio 2012]. www.ine.es.
4. FONDO MONETARIO INTERNACIONAL.2012.base de datos *World Economic Outlook 2012* ."Perspectiva de la economía mundial". FMI. [Consultado: 23 de Julio 2012]. www.imf.org.
5. EUROSTAT.2013."Proportion of population aged 65 and over". European Commission.EUROSTAT [Consultado el 13 de Julio 2013]. <http://www.eurostat.com>
6. OMS. *ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD*.2012. "*Estadísticas sanitarias mundiales*". Suiza2012.
7. EUROSTAT.2013."Life expectancy at birth, by sex. Males". European Commission.EUROSTAT [Consultado el 13 de Julio 2013]. <http://www.eurostat.com>
8. González González MJ, Astorga González AF, Universidad de León. *Análisis demográfico y sus repercusiones en la ordenación del territorio castellano-leonés*. León: Universidad de León; 1997.
9. Gómez J, Rico M. La mujer en el medio rural de Castilla y León: Diversificación sectorial y proceso de dinamización económica. *Estudios de economía aplicada*. 2005;23(2).
10. Prince M, Ferri CP, Acosta D, et al. The protocols for the 10/66 dementia research group population-based research programme. *BMC Public Health*. 2007;7:165.
11. Junta de Castilla y León. Dirección General de Estadística. Valladolid: Consejería de Economía y Hacienda. [Consulta 13 de Julio 2013]. <http://www.jcyl.es>
12. Pérez J. "Consecuencias sociales del envejecimiento demográfico". *Papeles de economía española*. 2005;104:210-226.
13. Puga D. "Cien años y más. Las claves de una longevidad exitosa": *Centro de Ciencias Humanas y Sociales (CCHS) Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)*; 2007.
14. Blanco Martín A, Caballero Fernández-Rufete P. *Envejecimiento y mundo rural en Castilla y León*. Madrid: Fundación Encuentro; 2002.
15. Lobo A, Dewey M, Copeland J, D'Almeida JL, Saz P. The prevalence of dementia among elderly people living in Zaragoza and Liverpool. *Psychol Med*. Feb 1992;22(1):239-243.

BIBLIOGRAFÍA

16. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA.2010."Defunciones según causas de muerte más frecuentes y sexo". Madrid:INE [consulta 23 de Julio 2012]; 2010.
17. La asistencia social en España y su desconvergencia con la Unión Europea. www.vnavarro.org.
18. ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. "World Alzheimer Report 2010. The Global Economic Impact Of Dementia."2010:5-7.
19. Jönsson L, Berr C. Cost of dementia in Europe. *Eur J Neurol*. Jun 2005;12 Suppl 1:50-53.
20. Lema C. *Gestión de costes en una Unidad de Demencia*. En "Gestión y Asistencia en demencias". Editores Jaume Morera y Jordi Matías-Guiu. Barcelona;2004.
21. Sánchez C. "Impacto sociosanitario de las enfermedades neurológicas en España". *Informe de la Fundación Española de las Enfermedades Neurológicas (FEEN)*. Madrid: FEEN; 2006:21-23.
22. Holden C. New populations of old add to poor nations' burdens. *Science*. Jul 1996;273(5271):46-48.
23. Hof PR, Morrison JH. The aging brain: morphomolecular senescence of cortical circuits. *Trends Neurosci*. Oct 2004;27(10):607-613.
24. Howieson DB, Holm LA, Kaye JA, Oken BS, Howieson J. Neurologic function in the optimally healthy oldest old. Neuropsychological evaluation. *Neurology*. Oct 1993;43(10):1882-1886.
25. Span MM, Ridderinkhof KR, van der Molen MW. Age-related changes in the efficiency of cognitive processing across the life span. *Acta Psychol (Amst)*. Oct 2004;117(2):155-183.
26. Kral VA. Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J*. Feb 1962;86:257-260.
27. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*. Jul 1991;41(7):1006-1009.
28. Crook T, Bartus R, Ferris S. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change - report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Developmental Neuropsychology*. 1986;2:15.
29. Crook T, Bahar H, Sudilovsky A. Age-associated memory impairment: diagnostic criteria and treatment strategies. *Int J Neurol*. 1987-1988 1987;21-22:73-82.
30. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet*. Jun 1997;349(9068):1793-1796.

BIBLIOGRAFÍA

31. World Health Organization. *ICD-10, the ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization; 1992.
32. American Psychiatric Association., American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
33. Reid LM, MacLullich AM. Subjective memory complaints and cognitive impairment in older people. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(5-6):471-485.
34. Bartley M, Bokde AL, Ewers M, et al. Subjective memory complaints in community dwelling healthy older people: the influence of brain and psychopathology. *Int J Geriatr Psychiatry*. Sep 2011.
35. van Oijen M, de Jong FJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Subjective memory complaints, education, and risk of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. Apr 2007;3(2):92-97.
36. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. May 2011;7(3):270-279.
37. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. Mar 1999;56(3):303-308.
38. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. Dec 2001;58(12):1985-1992.
39. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. Nov 1975;12(3):189-198.
40. Caston JC, Diehl LA, Hedgepath AW. Utilization of the Dementia Rating Scale-2 and cognitive enhancers in the diagnosis and treatment of cognitive disorders and dementia. *J S C Med Assoc*. Feb 2004;100(2):32-38.
41. Buschke H, Kuslansky G, Katz M, et al. Screening for dementia with the memory impairment screen. *Neurology*. Jan 1999;52(2):231-238.
42. Benton A, Vanallen M, Foguel M. Temporal orientation in cerebral disease. *J Nerv Ment Dis*. Aug 1964;139:110-119.
43. Ishiai S, Sugishita M, Ichikawa T, Gono S, Watabiki S. Clock-drawing test and unilateral spatial neglect. *Neurology*. Jan 1993;43(1):106-110.
44. Rami L, Molinuevo JL, Sanchez-Valle R, Bosch B, Villar A. Screening for amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease with M@T

BIBLIOGRAFÍA

- (Memory Alteration Test) in the primary care population. *Int J Geriatr Psychiatry*. Apr 2007;22(4):294-304.
45. Rami L, Bosch B, Sanchez-Valle R, Molinuevo JL. The memory alteration test (M@T) discriminates between subjective memory complaints, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010 Mar-Apr 2010;50(2):171-174.
 46. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. Apr 2005;53(4):695-699.
 47. Solomon PR, Hirschhoff A, Kelly B, et al. A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. Mar 1998;55(3):349-355.
 48. Carnero-Pardo C, Montoro-Ríos MT. [Preliminary evaluation of a new screening test for dementia (Eurotest)]. *Rev Neurol*. 2004 Feb 1-15 2004;38(3):201-209.
 49. Lonie JA, Tierney KM, Ebmeier KP. Screening for mild cognitive impairment: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. Sep 2009;24(9):902-915.
 50. Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW, et al. Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. May 2006;63(5):665-672.
 51. Jicha GA, Parisi JE, Dickson DW, et al. Neuropathologic outcome of mild cognitive impairment following progression to clinical dementia. *Arch Neurol*. May 2006;63(5):674-681.
 52. Small GW, Siddarth P, Kepe V, et al. Prediction of cognitive decline by positron emission tomography of brain amyloid and tau. *Arch Neurol*. Feb 2012;69(2):215-222.
 53. Kluger A, Ferris SH, Golomb J, Mittelman MS, Reisberg B. Neuropsychological prediction of decline to dementia in nondemented elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1999;12(4):168-179.
 54. Busse A, Bischkopf J, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, LEILA75+ LLSotA. Mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity according to current approaches. *Acta Neurol Scand*. Aug 2003;108(2):71-81.
 55. Maioli F, Coveri M, Pagni P, et al. Conversion of mild cognitive impairment to dementia in elderly subjects: a preliminary study in a memory and cognitive disorder unit. *Arch Gerontol Geriatr*. 2007;44 Suppl 1:233-241.
 56. Hunderfund AL, Roberts RO, Slusser TC, et al. Mortality in amnesic mild cognitive impairment: a prospective community study. *Neurology*. Nov 2006;67(10):1764-1768.
 57. Lleó A, Menéndez M. Marcadores diagnósticos en demencias degenerativas: pruebas de neuroimagen y laboratorio. En: Molinuevo JL, Peña-Casanova J (eds). *Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y*

BIBLIOGRAFÍA

- recomendaciones*. Vol 8. Barcelona: Prous Science, SAU. Thompson Reuters; 2009.
58. Jack CR, Petersen RC, Xu YC, et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*. Apr 1999;52(7):1397-1403.
 59. Jack CR, Shiung MM, Weigand SD, et al. Brain atrophy rates predict subsequent clinical conversion in normal elderly and amnesic MCI. *Neurology*. Oct 2005;65(8):1227-1231.
 60. *Dementia-Diagnostic and therapeutic interventions. A systematic review*. Stockholm (Sweden): The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care; 2008.
 61. Ben Sedrine W, Broers P, Devogelaer JP, et al. Interest of a prescreening questionnaire to reduce the cost of bone densitometry. *Osteoporos Int*. May 2002;13(5):434-442.
 62. Mendez M, Cummings J. *"Dementia. A Clinical Approach"*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Science; 2003.
 63. SEN. Grupo de estudio de neurología de la conducta y demencias. Sociedad Española de Neurología. Guías en demencias. Conceptos, criterios y recomendaciones para el estudio del paciente con demencia. Madrid: Masson; 2002.
 64. Rossor MN. Management of neurological disorders: dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Dec 1994;57(12):1451-1456.
 65. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. May 2011;7(3):263-269.
 66. American Psychiatric Association., American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
 67. Copeland JR, Kelleher MJ, Kellett JM, et al. A semi-structured clinical interview for the assessment of diagnosis and mental state in the elderly: the Geriatric Mental State Schedule. I. Development and reliability. *Psychol Med*. Aug 1976;6(3):439-449.
 68. Gurland BJ, Fleiss JL, Goldberg K, et al. A semi-structured clinical interview for the assessment of diagnosis and mental state in the elderly: the Geriatric Mental State Schedule. II. A factor analysis. *Psychol Med*. Aug 1976;6(3):451-459.
 69. Gurland B, Kuriansky J, Sharpe L, Simon R, Stiller P, Birkett P. The Comprehensive assessment and Referral Evaluation (CARE)--rationale, development and reliability. *Int J Aging Hum Dev*. 1977-1978 1977;8(1):9-42.

BIBLIOGRAFÍA

70. Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, et al. CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry*. Dec 1986;149:698-709.
71. López Pousa S, Llinás J, Amiel J, Vidal C, Vilalta J. [CAMDEX: a new psychogeriatric interview]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1990 Sep-Oct 1990;18(5):290-295.
72. Lozano Gallego M, Llinàs Reglà J, López-Pousa S, Vilalta Franch J. [CAMDEX-R in the clinical evaluation of dementias]. *Actas Esp Psiquiatr*. 2000 Mar-Apr 2000;28(2):125-129.
73. Qizilbach N. *Introduction*. En: Qizilbach N, Schneider LS, Chu H, Tariot P, Brodaty H, Kaye J, et al. *Evidence-based dementia practice*. Oxford (United Kingdom): Blackwell; 2002.
74. Molinuevo J, Peña-Casanova J. Grupo de estudio de neurología de la conducta y demencias. Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones. Guía N° 8. Barcelona: Sociedad Española de Neurología (SEN); 2009.
75. Alom J. *Tipos básicos de demencia*. En Alberca R, López-Pousa S eds. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*.: Smith-Kilne & Beckham; 1998.
76. Pascual L. Tipos básicos y clasificación etiopatogénica de las demencias. En: Alberca R, López-Pousa S (eds). *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. 3ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006:43-50.
77. Mesulam MM. *Principles of behavioral and cognitive neurology*. 2nd ed. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2000.
78. Neary D. Overview of frontotemporal dementias and the consensus applied. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10 Suppl 1:6-9.
79. Pantoni L, Inzitari D, Wallin A. *The matter of white matter : clinical and pathophysiological aspects of white matter disease related to cognitive decline and vascular dementia*. Utrecht, Netherlands: Academic Pharmaceutical Productions; 2000.
80. Filley CM. White matter: beyond focal disconnection. *Neurol Clin*. Feb 2011;29(1):81-97
81. Botez MI. The neuropsychology of the cerebellum: an emerging concept. *Arch Neurol*. Dec 1992;49(12):1229-1230.
82. Rapoport M, van Reekum R, Mayberg H. The role of the cerebellum in cognition and behavior: a selective review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12(2):193-198.
83. Estévez-González A, García-Sánchez C, Barraquer-Bordas L. [Frontal lobes: the executive brain]. *Rev Neurol*. 2000 Sep 16-30 2000;31(6):566-577.

BIBLIOGRAFÍA

84. Gustafson L. Clinical classification of dementia conditions. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1992;139:16-20.
85. Relkin N, Caporaso G. Degenerative diseases. En: Rizzo M, Eslinger PJ (eds). *Principles and Practice of Behavioral Neurology and Neuropsychology.* Philadelphia;2004.
86. De Renzi E. Slowly progressive visual agnosia or apraxia without dementia. *Cortex.* Mar 1986;22(1):171-180.
87. Arvanitakis Z, Graff-Radford N. Focal degenerative dementia syndromes. *Clin Geriatr Med.* May 2001;17(2):303-318.
88. Alberca R. Demencias degenerativas corticales de comienzo focal. *Rev Neurol.* 1998(27 (Supl 1)):S 71-S 74.
89. Blennow K. Dementia in 2010: Paving the way for Alzheimer disease drug development. *Nat Rev Neurol.* Feb 2011;7(2):65-66.
90. Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- β plaques: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* Aug 2012;11(8):669-678.
91. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* Jul 1984;34(7):939-944.
92. Dubois B, Albert ML. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol.* Apr 2004;3(4):246-248.
93. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* Nov 2010;9(11):1118-1127.
94. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology.* Nov 1996;47(5):1113-1124.
95. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology.* Dec 2005;65(12):1863-1872.
96. González-Gutiérrez J, Manzano-Palomo M, García-Ramos R. Enfermedad de Parkinson: demencia y trastornos cognitivos conductuales asociados. En: Molinuevo JL, Peña-Casanova J (eds). *Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones. Guía nº 8.* Vol 8. Barcelona: Prous Science, SAU. Thomson Reuters; 2009.
97. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* Sep 2007;22(12):1689-1707.

BIBLIOGRAFÍA

98. Lladó A, Sánchez-Valle R. Degeneración lobular frontotemporal. En: Molinuevo JL, Peña-Casanova J (eds). *Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones. Guía nº8*. Barcelona: Prous Science, SAU. Thomson Reuters; 2009.
99. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. Dec 1998;51(6):1546-1554.
100. Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol*. Jan 2010;119(1):1-4.
101. Mackenzie IR, Munoz DG, Kusaka H, et al. Distinct pathological subtypes of FTL-D-FUS. *Acta Neuropathol*. Feb 2011;121(2):207-218.
102. McKhann GM, Albert MS, Grossman M, et al. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch Neurol*. Nov 2001;58(11):1803-1809.
103. Gregory CA, Hodges JR. Clinical features of frontal lobe dementia in comparison to Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl*. 1996;47:103-123.
104. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Apr 1994;57(4):416-418.
105. Carnero C. Parálisis supranuclear progresiva. En: Molinuevo JL, Peña-Casanova J (eds). *Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología Nº 8*. Barcelona: Prous Science, SAU. Thomson Reuters; 2009.
106. García-Ribas G, López-Sendón J, García de Yébenes J. Enfermedad de Huntigton. En: Molinuevo JL, Peña-Casanova J (eds). *Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología Nº 8*. Barcelona: Prous Science, SAU. Thomson Reuters; 2009.
107. Kiloh LG. The secondary dementias of middle and later life. *Br Med Bull*. Jan 1986;42(1):106-110.
108. Dementia. *The NICE-SCIE guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care*. Vol 42. London: National Collaborating Centre for Mental Health. Social Care Institute for Excellence. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2007.
109. Forchetti CM, Katsamakis G, Garron DC. Autoimmune thyroiditis and a rapidly progressive dementia: global hypoperfusion on SPECT scanning suggests a possible mechanism. *Neurology*. Aug 1997;49(2):623-626.
110. Martínez-Lage P, Frank A, Soler MV. *Demencia vascular*. En: Molinuevo JL, Peña-Casanova J (eds). *Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología Nº 8*. Barcelona: Prous Science, SAU. Thomson Reuters.; 2009.

BIBLIOGRAFÍA

111. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. Feb 1993;43(2):250-260.
112. Erkinjuntti T. Subcortical vascular dementia. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13 Suppl 2:58-60.
113. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet*. Jul 1974;2(7874):207-210.
114. Brun A. The neuropathology of vascular dementia and its overlap with Alzheimer Disease. En: O'Brien J, Ames D, Gustafson L, et al (eds). *Cerebrovascular Disease, cognitive impairment and dementia*. London: Martin Dunitz; 2004.
115. Desmond DW. The neuropsychology of vascular cognitive impairment: is there a specific cognitive deficit? *J Neurol Sci*. Nov 2004;226(1-2):3-7.
116. Lindeboom J, Weinstein H. Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular cognitive impairment. *Eur J Pharmacol*. Apr 2004;490(1-3):83-86.
117. Fuentes B, Ortiz X, Sanjose B, Frank A, Díez-Tejedor E. Post-stroke depression: can we predict its development from the acute stroke phase? *Acta Neurol Scand*. Sep 2009;120(3):150-156.
118. Tatemichi TK, Desmond DW, Prohovnik I, et al. Confusion and memory loss from capsular genu infarction: a thalamocortical disconnection syndrome? *Neurology*. Oct 1992;42(10):1966-1979.
119. Wallin A, Blennow K. The clinical diagnosis of vascular dementia. *Dementia*. 1994 May-Aug 1994;5(3-4):181-184.
120. Grau-Olivares M, Arboix A. Clasificación del deterioro cognitivo vascular. Desde la demencia vascular al deterioro cognitivo leve. En: Grau-Olivares M, Arboix A, (eds). *Deterioro cognitivo de tipo vascular*. Barcelona: Ergon; 2009.
121. Arboix A. Infarto cerebral de tipo lacunar. En : Martí-Villalta JL, ed. *Enfermedades vasculares cerebrales*. Barcelona: MCR; 1993:293-308.
122. Besson G, Hommel M. Lacunar syndromes. *Adv Neurol*. 1993;62:141-160.
123. Hennerici M. Vascular dementia: a changing concept. *Arzneimittelforschung*. Mar 1995;45(3A):366-370.
124. Bogousslavsky J, Miklossy J, Deruaz JP, Regli F. Thalamic aphasia. *Neurology*. Oct 1988;38(10):1662.
125. Bogousslavsky J, Regli F, Uske A. Thalamic infarcts: clinical syndromes, etiology, and prognosis. *Neurology*. Jun 1988;38(6):837-848.

BIBLIOGRAFÍA

126. Carrera E, Michel P, Bogousslavsky J. Anteromedian, central, and posterolateral infarcts of the thalamus: three variant types. *Stroke*. Dec 2004;35(12):2826-2831.
127. Hommel M, Besson G. Clinical features of multiple lacunar and small deep infarcts. *Adv Neurol*. 1993;62:181-186.
128. Cummings JL. Vascular subcortical dementias: clinical aspects. *Dementia*. 1994 May-Aug 1994;5(3-4):177-180.
129. Bogousslavsky J. Binswagner's disease. En: Barnett HJM, Bennet MS, Mohr JP et al (eds). *Stroke : pathophysiology, diagnosis, and management*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1992.
130. Del-Ser T, Bermejo F. El estudio anatomoclínico de la demencia vascular. En: Manubens JM, López Pousa S, Rocca WA, (eds). *Epidemiología de la demencia vascular : controversias en su diagnóstico*. Barcelona: J.R. Prous; 1992.
131. Caplan LR, Schoene WC. Clinical features of subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger disease). *Neurology*. Dec 1978;28(12):1206-1215.
132. Yoshida R. [Neuropathological and clinical aspects of Binswanger's disease, vascular dementia of Binswanger type]. *Nihon Rinsho*. Dec 1993;51 Suppl:452-456.
133. Román GC. Vascular dementia today. *Rev Neurol (Paris)*. 1999;155 Suppl 4:S64-72.
134. Ramos-Estébanez C, Rebollo Alvarez-Amandi MR. [Binswanger disease: a common type of vascular dementia]. *Rev Neurol*. 2000 Jul 1-15 2000;31(1):53-58.
135. Bennet D, Wilson R, Gilley D. Diagnosis of Binswanger's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53:961-965.
136. Maria G, Ferriero G, Migliozi S, Cantone G, Lombardi E. [Binswanger disease. Tomographic picture and clinical correlations]. *Clin Ter*. Dec 1993;143(6):499-506.
137. Modrego Pardo PJ, Morales Asín F. [Clinical diagnosis of Binswanger's disease]. *Rev Clin Esp*. Jan 1993;192(1):16-20.
138. Lucas C, Pasquier F, Leys D, Ruchoux MM, Pruvo JP. [Cadasil: a new familial disease responsible for cerebral infarction and dementia]. *Rev Med Interne*. 1995;16(4):290-292.
139. Broe GA, Bennett HP. Multiple subcortical infarction: CADASIL in context. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy. *Lancet*. Oct 1995;346(8980):919-920.
140. Marrero Falcón C, Díez Tejedor E, Arpa Gutiérrez J, Barreiro Tella P. [Cerebral arteriopathy with subcortical infarctions and leucoencephalopathy with dominant autosomal inheritance (CADASIL). Clinical and morphological study]. *Neurologia*. 1999 Jun-Jul 1999;14(6):275-282.

BIBLIOGRAFÍA

141. Arima K, Yanagawa S, Ito N, Ikeda S. Cerebral arterial pathology of CADASIL and CARASIL (Maeda syndrome). *Neuropathology*. Dec 2003;23(4):327-334.
142. Desmond DW, Moroney JT, Lynch T, Chan S, Chin SS, Mohr JP. The natural history of CADASIL: a pooled analysis of previously published cases. *Stroke*. Jun 1999;30(6):1230-1233.
143. Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nat Genet*. Mar 1993;3(3):256-259.
144. Ruchoux MM, Brulin P, Leteurtre E, Maurage CA. Skin biopsy value and leukoaraiosis. *Ann N Y Acad Sci*. Apr 2000;903:285-292.
145. Auer DP, Pütz B, Gössl C, Elbel G, Gasser T, Dichgans M. Differential lesion patterns in CADASIL and sporadic subcortical arteriosclerotic encephalopathy: MR imaging study with statistical parametric group comparison. *Radiology*. Feb 2001;218(2):443-451.
146. Li JC, Jin DX, Yang YJ, et al. [Study of intracerebral focus changes on CADASIL by using MR imaging]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. Jul 2007;87(26):1854-1856.
147. Jellinger KA. The enigma of mixed dementia. *Alzheimers Dement*. Jan 2007;3(1):40-53.
148. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*. Sep 2006;37(9):2220-2241.
149. Jellinger KA, Attems J. Neuropathological evaluation of mixed dementia. *J Neurol Sci*. Jun 2007;257(1-2):80-87.
150. Alberca R, López-Pousa S. Demencia por lesión de vaso grande. En: Alberca R, López-Pousa S, (eds). *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid: Panamericana; 2011.
151. Rockwood K, Macknight C, Wentzel C, et al. The diagnosis of "mixed" dementia in the Consortium for the Investigation of Vascular Impairment of Cognition (CIVIC). *Ann N Y Acad Sci*. Apr 2000;903:522-528.
152. Knottnerus JA, van Weel C, Muris JW. Evaluation of diagnostic procedures. *BMJ*. Feb 2002;324(7335):477-480.
153. Gifford DR, Cummings JL. Evaluating dementia screening tests: methodologic standards to rate their performance. *Neurology*. Jan 1999;52(2):224-227.
154. Kaplan R, Sacuzzo D. *Psychological testing. Principles, applications, and issues*. Stamford, USA: Wadsworth/Thomson Learning; 2001.
155. Anastasi A, Urbina S. *Test Psicológicos*. México: Prentice Hall; 1998.

BIBLIOGRAFÍA

156. Murphy K, Davidshofer C. *Psychological testing. Principles and applications*. Upper Saddle River: Pentice-Hall, Inc; 2001.
157. Prieto L, Lamarca R, Casado A. La evaluación de la fiabilidad en las observaciones clínicas: el coeficiente de correlación intraclase. *Med Clin (Barc.)*. 1998;110:142-145.
158. Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB. The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *Am J Psychiatry*. Dec 2004;161(12):2163-2177.
159. Heun R, Papassotiropoulos A, Jennssen F. The validity of psychometric instruments for detection of dementia in the elderly general population. *Int J Geriatr Psychiatry*. Jun 1998;13(6):368-380.
160. Carnero-Pardo C. *El Eurotest: Test europeo de detección de deterioro cognitivo*. Granada, Universidad de Granada; 2005.
161. Armitage P, Berry G. *Estadística para la investigación biomédica*. Madrid: Harcourt Brace; 1997.
162. Knottnerus J, van Weel C, Muris JW. General introduction: evaluation of diagnostic procedures. En: Knottnerus JA (eds). *The evidence base of clinical diagnosis*. London: London, BMJ Books; 2002.
163. Villarejo A, Puertas-Martín V. Utilidad de los test breves en el cribado de demencia. *Neurología*. Sep 2011;26(7):425-433.
164. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*. Sep 1992;40(9):922-935.
165. Kraemer HC, Moritz DJ, Yesavage J. Adjusting Mini-Mental State Examination scores for age and educational level to screen for dementia: correcting bias or reducing validity? *Int Psychogeriatr*. Mar 1998;10(1):43-51.
166. Uhlmann RF, Larson EB. Effect of education on the mini-mental state examination as a screening test for dementia. *J Am Geriatr Soc*. Sep 1991;39(9):876-880.
167. Lobo A, Saz P, Marcos G, et al. [Revalidation and standardization of the cognition mini-exam (first Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the general geriatric population]. *Med Clin (Barc)*. Jun 1999;112(20):767-774.
168. Escribano-Aparicio M. Validación del MMSE de Folstein en una población española de bajo nivel educativo. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 34, 319-326.1999.
169. Blesa R, Pujol M, Aguilar M, et al. Clinical validity of the 'mini-mental state' for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia*. 2001;39(11):1150-1157.
170. Giménez-Roldán S. Examen del estado Mini-Mental: Propuesta de una normativa para su aplicación. *Rev Neurol*. 25 (140): 576-5831997.

BIBLIOGRAFÍA

171. Lobo A, Ezquerro J, Gómez Burgada F, Sala JM, Seva Díaz A. [Cognocitive mini-test (a simple practical test to detect intellectual changes in medical patients)]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1979 May-Jun 1979;7(3):189-202.
172. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. Oct 1975;23(10):433-441.
173. Martínez de la Iglesia J, R RDH, Vilches MO, Taberne CA, Colomer CA, Luque RL. Adaptación y validación al castellano del cuestionario de Pfeiffer (SPMSQ) para detectar la existencia de deterioro cognitivo en personas mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)* 30;117(4):129-34.2001.
174. Hodkinson HM. Evaluation of a mental test score for assessment of mental impairment in the elderly. *Age Ageing*. Nov 1972;1(4):233-238.
175. Sarasqueta C, Bergareche A, Arce A, et al. The validity of Hodkinson's Abbreviated Mental Test for dementia screening in Guipuzcoa, Spain. *Eur J Neurol*. Sep 2001;8(5):435-440.
176. Gomez de Caso JA, Rodriguez-Artalejo F, Clavería LE, Coria F. Value of Hodkinson's test for detecting dementia and mild cognitive impairment in epidemiological surveys. *Neuroepidemiology*. 1994;13(1-2):64-68.
177. Cummings JL. The one-minute mental status examination. *Neurology*. Feb 2004;62(4):534-535.
178. Garcés-Redondo M, Santos S, Pérez-Lázaro C, Pascual-Millán LF. [The supermarket test: preliminary normative data in our milieu]. *Rev Neurol*. 2004 Sep 1-15 2004;39(5):415-418.
179. Carnero-Pardo C, Lendínez A, Maestre J, Zunzunegui MV. [Semantic verbal fluency in neurological patients without dementia with a low educational level]. *Rev Neurol*. 1999 May 1-15 1999;28(9):858-862.
180. Ferrero-Arias J, Sánchez-Saudinós M, Lamet-Gil I. [Five by five test. A brief instrument for the detection of cognitive impediment in clinical settings]. *Neurologia*. 2001 Jun-Jul 2001;16(6):254-261.
181. Cacho J, García-García R, Arcaya J, Vicente JL, Lantada N. [A proposal for application and scoring of the Clock Drawing Test in Alzheimer's disease]. *Rev Neurol*. 1999 Apr 1-15 1999;28(7):648-655.
182. Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry*. Jun 2000;15(6):548-561.
183. Holsinger T, Deveau J, Boustani M, Williams JW. Does this patient have dementia? *JAMA*. Jun 2007;297(21):2391-2404.
184. Powlishta KK, Von Dras DD, Stanford A, et al. The clock drawing test is a poor screen for very mild dementia. *Neurology*. Sep 2002;59(6):898-903.

BIBLIOGRAFÍA

185. Brodaty H, Moore CM. The Clock Drawing Test for dementia of the Alzheimer's type: A comparison of three scoring methods in a memory disorders clinic. *Int J Geriatr Psychiatry*. Jun 1997;12(6):619-627.
186. García-Caballero A, Recimil MJ, García-Lado I, et al. ACE clock scoring: a comparison with eight standard correction methods in a population of low educational level. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. Dec 2006;19(4):216-219.
187. Pérez-Martínez DA, Baztán JJ, González-Becerra M, Socorro A. [Evaluation of the diagnostic value of a Spanish adaptation of the Buschke Memory Impairment Screen in the detection of dementia and cognitive impairment]. *Rev Neurol*. 2005 Jun 1-15 2005;40(11):644-648.
188. Carnero-Pardo C. [The use of the Fototest in screening for dementia in primary care]. *Rev Neurol*. May 2011;52(10):639-640.
189. Carnero-Pardo C, Sáez-Zea C, Montiel-Navarro L, Feria-Vilar I, Gurpegui M. Normative and reliability study of fototest. *Neurología*. 2011 January - February 2011;26(1):20-25.
190. Carnero-Pardo C, Lendínez E, Navarro E. El test de las monedas. Vol 29. *Rev Neurol*1999:801-804.
191. Carnero-Pardo C, Gurpegui M, Sanchez-Cantalejo E, et al. Diagnostic accuracy of the Eurotest for dementia: a naturalistic, multicenter phase II study. *BMC Neurol*. 2006;6:15.
192. Benton AL, Vanallen MW, Fogel ML. Temporal orientation in cerebral disease. *J Nerv Ment Dis*. Aug 1964;139:110-119.
193. del Ser Quijano T. Versión española del Test de los 7 minutos. Datos normativos de una muestra poblacional de ancianos de más de 70 años. *Neurología*. 2004;19(7):344-358.
194. Henderson VW. Detecting dementia in just 12 minutes: the seven minute screen. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. May 2004;75(5):666-667.
195. García de Yébenes MJ, Otero A, Zunzunegui MV, Rodríguez-Laso A, Sánchez-Sánchez F, Del Ser T. Validation of a short cognitive tool for the screening of dementia in elderly people with low educational level. *Int J Geriatr Psychiatry*. Oct 2003;18(10):925-936.
196. Mathuranath PS, Nestor PJ, Berrios GE, Rakowicz W, Hodges JR. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*. Dec 2000;55(11):1613-1620.
197. Torralva T, Roca M, Gleichgerrcht E, Bonifacio A, Raimondi C, Manes F. Validation of the Spanish Version of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R). *Neurología*. 2011 Jul-Aug 2011;26(6):351-356.

BIBLIOGRAFÍA

198. Lozano Gallego M. Validación del Montreal Cognitive Assesment (MoCA): test de cribado para el deterioro cognitivo leve.Datos preliminares. *Alzheimer Real Invest Demenc*2009;9-11.
199. Morales JM, Bermejo F, Romero M, Del-Ser T. Screening of dementia in community-dwelling elderly through informant report. *Int J Geriatr Psychiatry*. Aug 1997;12(8):808-816.
200. Carnero-Pardo C. El cribado diagnóstico. Cuál, cuándo, dónde... En: Martínez Lage J, Del Ser Quijano T (eds). *Alzheimer 2004: La pragmática necesaria*. Vol 28008. Madrid;2004.
201. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry*. Jul 1968;114(512):797-811.
202. Peña-Casanova et al,Grupo NORMACODEM. Valor diagnóstico de la escala de demencia de Blessed para la enfermedad de Alzheimer:datos del proyecto NORMACODEM. *Neurología*. 2005;20: 349-55.
203. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. Blessed-Roth Dementia Scale (DS). *Psychopharmacol Bull*. 1988;24(4):705-708.
204. Jorm AF, Jacomb PA. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med*. Nov 1989;19(4):1015-1022.
205. del Ser Quijano T, Morales JM, Barquero MS, Cantón R, Bermejo F. Application of a Spanish version of the "Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly" in the clinical assessment of dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. Mar 1997;11(1):3-8.
206. Forcano M, Perlado F. Deterioro cognitivo: uso de la versión corta del Test del Informador (IQCODE) en consultas de geriatría. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2002. 2002;37(2):81-86.
207. Fischhof PK, Weber M, Moslinger-Gehmayer R, Neusser M. Short dementia questionnaire for assessing the severity of cognitive impairment in patients with dementia. *Drugs Today (Barc)*. Oct 2001;37(10):691-696.
208. Kawas C, Segal J, Stewart WF, Corrada M, Thal LJ. A validation study of the Dementia Questionnaire. *Arch Neurol*. Sep 1994;51(9):901-906.
209. Carnero-Pardo C, Vílchez-Carrillo R. Diagnóstico de demencia en las consultas generales de neurología.En: R Alberca y López Pousa (eds).*Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias*. Madrid:Panamericana;2011.
210. Starfield B. Is primary care essential? *Lancet*. Oct 1994;344(8930):1129-1133.

BIBLIOGRAFÍA

211. van Weel C. Person-centred medicine in the context of primary care: a view from the World Organization of Family Doctors (Wonca). *J Eval Clin Pract.* Apr 2011;17(2):337-338.
212. Deveugele M, Derese A, van den Brink-Muinen A, Bensing J, De Maeseneer J. Consultation length in general practice: cross sectional study in six European countries. *BMJ.* Aug 2002;325(7362):472.
213. Boustani M, Peterson B, Hanson L, Harris R, Lohr KN, Force USPST. Screening for dementia in primary care: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* Jun 2003;138(11):927-937.
214. Connolly A, Gaehl E, Martin H, Morris J, Purandare N. Underdiagnosis of dementia in primary care: variations in the observed prevalence and comparisons to the expected prevalence. *Aging Ment Health.* Nov 2011;15(8):978-984.
215. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* May 2001;56(9):1133-1142.
216. Iliffe S, Robinson L, Brayne C, et al. Primary care and dementia: 1. diagnosis, screening and disclosure. *Int J Geriatr Psychiatry.* Sep 2009;24(9):895-901.
217. Carnero-Pardo C. La detección y diagnóstico de demencia en las consultas generales. En: *R Alberca y López Pousa (eds). Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias.* Madrid: Panamericana; 2006.
218. Martín Carrasco M. Actualización en el manejo de las demencias en atención primaria. Vol 1.714: Jano extra de Octubre; 2008.
219. Contador I, Fernández-Calvo B, Ramos F, Tapias-Merino E, Bermejo-Pareja F. [Dementia screening in primary care: critical review]. *Rev Neurol.* Dec 2010;51(11):677-686.
220. Solomon PR, Brush M, Calvo V, et al. Identifying dementia in the primary care practice. *Int Psychogeriatr.* Dec 2000;12(4):483-493.
221. Borson S, Scanlan J, Brush M, Vitaliano P, Dokmak A. The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry.* Nov 2000;15(11):1021-1027.
222. Brodaty H, Pond D, Kemp NM, et al. The GPCOG: a new screening test for dementia designed for general practice. *J Am Geriatr Soc.* Mar 2002;50(3):530-534.
223. Borson S, Scanlan JM, Chen P, Ganguli M. The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample. *J Am Geriatr Soc.* Oct 2003;51(10):1451-1454.
224. Pirani A, Brodaty H, Martini E, Zaccherini D, Neviani F, Neri M. The validation of the Italian version of the GPCOG (GPCOG-It): a contribution to cross-national

BIBLIOGRAFÍA

- implementation of a screening test for dementia in general practice. *Int Psychogeriatr*. Feb 2010;22(1):82-90.
225. Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol*. Jan 2007;14(1):1-26.
226. Kozarevic DJ, Israel L. Disabilities and the level of affected activities of daily living. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1987;35(3-4):248-256.
227. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*. Feb 1965;14:61-65.
228. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in the aged. The Index Of ADL: A Standarized Measure Of Biological And Psychosocial Function. *JAMA*. Sep 1963;185:914-919.
229. Salgado A, Guillen F. Escala de valoracion de incapacidad del Servicio de Geriatria del hospital central de la Cruz Roja Española. *Rev Esp Gerontol* 1972; 4-34.
230. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9(3):179-186.
231. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol*. May 1982;37(3):323-329.
232. Hindmarch I, Lehfeld H, de Jongh P, Erzigkeit H. The Bayer Activities of Daily Living Scale (B-ADL). *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1998;9 Suppl 2:20-26.
233. Gélinas I, Gauthier L, McIntyre M, Gauthier S. Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia. *Am J Occup Ther*. 1999 Sep-Oct 1999;53(5):471-481.
234. Teunisse S, Derix MM, van Crevel H. Assessing the severity of dementia. Patient and caregiver. *Arch Neurol*. Mar 1991;48(3):274-277.
235. Galasko D, Bennett D, Sano M, et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1997;11 Suppl 2:S33-39.
236. Galasko D, Schmitt F, Thomas R, Jin S, Bennett D, Study AsDC. Detailed assessment of activities of daily living in moderate to severe Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*. Jul 2005;11(4):446-453.
237. Brorsson B, Asberg KH. Katz index of independence in ADL. Reliability and validity in short-term care. *Scand J Rehabil Med*. 1984;16(3):125-132.
238. Erzigkeit H, Lehfeld H, Peña-Casanova J, et al. The Bayer-Activities of Daily Living Scale (B-ADL): results from a validation study in three European countries. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001 Sep-Oct 2001;12(5):348-358.

BIBLIOGRAFÍA

239. Böhm P, Peña-Casanova J, Aguilar M, Hernández G, Sol JM, Blesa R. Clinical validity and utility of the interview for deterioration of daily living in dementia for Spanish-speaking communities NORMACODEM Group. *Int Psychogeriatr*. Sep 1998;10(3):261-270.
240. Peña Casanova J. *"Test Barcelona" : programa integrado de exploración neuropsicológica*. Barcelona: Masson; 1990.
241. Peña-Casanova J. *Test Barcelona revisado Programa integrado de exploración neuropsicológica*. Barcelona: Masson; 2005.
242. Mohs RC, Rosen WG, Davis KL. The Alzheimer's disease assessment scale: an instrument for assessing treatment efficacy. *Psychopharmacol Bull*. 1983;19(3):448-450.
243. Peña-Casanova J. Exploración neuropsicológica en la demencia: taller. En J.M. Martínez-Lage y A. Robles Bayón (eds). *Alzheimer 2001:teoría y práctica*. Madrid: Aula Médica; 2001.
244. Peña-Casanova J, Aguilar M, Bertran-Serra I, et al. [Normalization of cognitive and functional assessment instruments for dementia (NORMACODEM) (I): objectives, content and population]. *Neurología*. Feb 1997;12(2):61-68.
245. Peña-Casanova J, Blesa R, Aguilar M, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): methods and sample characteristics. *Arch Clin Neuropsychol*. Jun 2009;24(4):307-319.
246. Llinás J, López-Pousa S, Vilalta J. The efficiency of CAMDEX in the diagnosis of dementia and its sub-types. *Neurología*. 1995;10(3).
247. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. Sep 1982;139(9):1136-1139.
248. Peña-Casanova J, Gramunt N, J Gich J. *Test neuropsicológicos:Fundamentos para una neuropsicología clínica basada en evidencias*. Barcelona: Masson; 2004.
249. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. Jun 1982;140:566-572.
250. SEMFYC. *Demencias desde la Atención Primaria*. Madrid: SEMFYC; 2005.
251. Feldman HH, Jacova C, Robillard A, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 2. Diagnosis. *CMAJ*. Mar 2008;178(7):825-836.
252. Ayuso T. *Abordaje de la demencia. Guía de actuación en la coordinación Atención Primaria-Neurología: Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea*; 2007.
253. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. Oct 2009;132(Pt 10):2659-2668.

BIBLIOGRAFÍA

254. Iliffe S. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) and drug treatment for Alzheimer's disease. *CNS Drugs*. 2007;21(3):177-184.
255. Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol*. Jan 2007;14(1):1-26.
256. *Dementia-Diagnostic and therapeutic interventions. A systematic review*. Stockholm (Sweden): The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care; 2008.
257. O'Brien JT. Role of imaging techniques in the diagnosis of dementia. *Br J Radiol*. Dec 2007;80 Spec No 2:S71-77.
258. 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 de Catalunya: Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS*; 2009.
259. McKeith I, O'Brien J, Walker Z, et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol*. Apr 2007;6(4):305-313.
260. O'Brien JT. Role of imaging techniques in the diagnosis of dementia. *Br J Radiol*. Dec 2007;80 Spec No 2:S71-77.
261. Serretti A, Olgiati P, De Ronchi D. Genetics of Alzheimer's disease. A rapidly evolving field. *J Alzheimers Dis*. Aug 2007;12(1):73-92.
262. Mayeux R, Saunders AM, Shea S, et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. Feb 1998;338(8):506-511.
263. Petzold A, Keir G, Warren J, Fox N, Rossor MN. A systematic review and meta-analysis of CSF neurofilament protein levels as biomarkers in dementia. *Neurodegener Dis*. 2007;4(2-3):185-194.
264. Patterson C, Feightner JW, Garcia A, Hsiung GY, MacKnight C, Sadovnick AD. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ*. Feb 2008;178(5):548-556.
265. Reisberg B, Gauthier S. Current evidence for subjective cognitive impairment (SCI) as the pre-mild cognitive impairment (MCI) stage of subsequently manifest Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. Feb 2008;20(1):1-16.
266. Reisberg B, Prichep L, Mosconi L, et al. The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. Jan 2008;4(1 Suppl 1):S98-S108.

BIBLIOGRAFÍA

267. Rabins PV, Blacker D, Rovner BW, et al. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. *Am J Psychiatry*. Dec 2007;164(12 Suppl):5-56.
268. Ham R. Confusion, dementia and delirium. En: Ham RJ, Sloane PD (eds). *Primary Care Geriatrics. A Case Base Approach*. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 1997.
269. Sheikh JI, Yesavage JA. A knowledge assessment test for geriatric psychiatry. *Hosp Community Psychiatry*. Nov 1985;36(11):1160-1166.
270. Martín Zurro A, Cano Pérez JF, Ciurana R. *Compendio de atención primaria : conceptos, organización y práctica clínica*. 2a ed. Madrid: Elsevier; 2005.
271. Fletcher R, Fletcher S, Wagner E. *Clinical Epidemiology: the essentials*. 3rd ed. Baltimore: William Wilkins; 1996.
272. Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet*. Jan 2002;359(9300):57-61.
273. Schulz KF, Grimes DA. Case-control studies: research in reverse. *Lancet*. Feb 2002;359(9304):431-434.
274. Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet*. Jan 2002;359(9303):341-345.
275. Rodríguez-Martín J, Casado-Collado A. Doble ciego. El control de los sesgos en la realización de ensayos clínicos. Contradicciones, insuficiencias e implicaciones. *Med Clin (Barc.)*. 2002;118:192-195.
276. Rué M, Borrell C. Los métodos de estandarización de tasas. *Revisiones en Salud Pública*. 1993;3:263-295.
277. Curtin L, Klein R. Direct standardization (age-adjusted death rates). En: *Healthy People 2000 statistical notes. N° 6*. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1995.
278. Kahn H, Sempos C. *Statistical Methods in Epidemiology*. New York: Oxford University Press; 1989.
279. Llinas J, Vilalta J, López-Pousa S, Dávalos A. Epidemiología de las demencias: consideraciones metodológicas. *Actas Luso-Esp. de Neurol.Psiquiatr*. 1989;17(2).
280. Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT, van den Ouweland FA. Determinants of disease and disability in the elderly: the Rotterdam Elderly Study. *Eur J Epidemiol*. Jul 1991;7(4):403-422.
281. Dewey M, Copeland J, Hofman A. *Report On The Workshop: Case finding for dementia in epidemiological studies*. Liverpool: Institute of Human Ageing/Department of Psychiatry; 1990.
282. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. [The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for

BIBLIOGRAFÍA

- reporting observational studies]. *Rev Esp Salud Publica*. 2008 May-Jun 2008;82(3):251-259.
283. Kokmen E, Chandra V, Schoenberg BS. Trends in incidence of dementing illness in Rochester, Minnesota, in three quinquennial periods, 1960-1974. *Neurology*. Jun 1988;38(6):975-980.
284. Rorsman B, Hagnell O, Lanke J. Prevalence and incidence of senile and multi-infarct dementia in the Lundby Study: a comparison between the time periods 1947-1957 and 1957-1972. *Neuropsychobiology*. 1986;15(3-4):122-129.
285. Bermejo F, Gabriel R, Vega S, et al. Problems and issues with door-to-door, two-phase surveys: an illustration from central Spain. *Neuroepidemiology*. Oct 2001;20(4):225-231.
286. López-Pousa S, Garre-Olmo J. La demencia: concepto y epidemiología. En: Alberca R, López-Pousa S (eds). *Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias*. 4ª ed. Madrid: Panamericana; 2011.
287. Van Belle G, Fisher L. *Biostatistics : a methodology for the health sciences*. 2nd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2004.
288. Beckett LA. Community-based studies of Alzheimer's disease: statistical challenges in design and analysis. *Stat Med*. 2000 Jun 15-30 2000;19(11-12):1469-1480.
289. Prince M. The global prevalence of dementia. En: Prince M, Jackson J (eds). *Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report; 2009*.
290. Carné X, Moreno V, Porta Serra M, Velilla E. [Calculating the number of patients necessary for designing a clinical study]. *Med Clin (Barc)*. Jan 1989;92(2):72-77.
291. Erkinjuntti T, Ostbye T, Steenhuis R, Hachinski V. The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of dementia. *N Engl J Med*. Dec 1997;337(23):1667-1674.
292. Prince M. The need for research on dementia in developing countries. *Trop Med Int Health*. Oct 1997;2(10):993-1000.
293. Wimo A, Winblad B, Aguero-Torres H, von Strauss E. The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2003 Apr-Jun 2003;17(2):63-67.
294. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. Dec 2005;366(9503):2112-2117.
295. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ*. Aug 1995;311(7001):376-380.
296. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, et al. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. *Health Technol Assess*. 1998;2(3):i-iv, 1-88.

BIBLIOGRAFÍA

297. Lobo A, Saz P, Marcos G, et al. Prevalence of dementia in a southern European population in two different time periods: the ZARADEMP Project. *Acta Psychiatr Scand.* Oct 2007;116(4):299-307.
298. Fernández M, Castro-Flores J, Perez-de las Heras S, Mandaluniz-Lekumberri A, Gordejuela M, Zarranz J. [Prevalence of dementia in the elderly aged above 65 in a district in the Basque Country]. *Rev Neurol.* 2008 Jan 16-31 2008;46(2):89-96.
299. Francesconi P, Roti L, Casotto V, et al. [Prevalence of dementia in Tuscany: results from four population-based epidemiological studies]. *Epidemiol Prev.* 2006 Jul-Oct 2006;30(4-5):237-244.
300. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology.* 2007;29(1-2):125-132.
301. Bottino CM, Azevedo D, Tatsch M, et al. Estimate of dementia prevalence in a community sample from São Paulo, Brazil. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;26(4):291-299.
302. Llibre Rodríguez J, Valhuerdi A, Sanchez II, et al. The prevalence, correlates and impact of dementia in Cuba. A 10/66 group population-based survey. *Neuroepidemiology.* 2008;31(4):243-251.
303. Llibre JeJ, Fernández Y, Marcheco B, et al. Prevalence of Dementia and Alzheimer's Disease in a Havana Municipality: A Community-Based Study among Elderly Residents. *MEDICC Rev.* Apr 2009;11(2):29-35.
304. Molero AE, Pino-Ramírez G, Maestre GE. High prevalence of dementia in a Caribbean population. *Neuroepidemiology.* 2007;29(1-2):107-112.
305. Llibre Rodriguez JJ, Ferri CP, Acosta D, et al. Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: a population-based cross-sectional survey. *Lancet.* Aug 2008;372(9637):464-474.
306. Shaji S, Bose S, Verghese A. Prevalence of dementia in an urban population in Kerala, India. *Br J Psychiatry.* Feb 2005;186:136-140.
307. Zhang ZX, Zahner GE, Román GC, et al. Socio-demographic variation of dementia subtypes in china: Methodology and results of a prevalence study in Beijing, Chengdu, Shanghai, and Xian. *Neuroepidemiology.* 2006;27(4):177-187.
308. Jhoo JH, Kim KW, Huh Y, et al. Prevalence of dementia and its subtypes in an elderly urban korean population: results from the Korean Longitudinal Study on Health And Aging (KLoSHA). *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;26(3):270-276.
309. Wangtongkum S, Sucharitkul P, Silprasert N, Inthrachak R. Prevalence of dementia among population age over 45 years in Chiang Mai, Thailand. *J Med Assoc Thai.* Nov 2008;91(11):1685-1690.

BIBLIOGRAFÍA

310. Smith K, Flicker L, Lautenschlager NT, et al. High prevalence of dementia and cognitive impairment in Indigenous Australians. *Neurology*. Nov 2008;71(19):1470-1473.
311. Galasko D. ALS, Parkinson-Dementia complex and late-life dementia in the Chamorros Guam-an update. *Rinsho Shinkeigaku*. Nov 2007;47(11):961.
312. Bdzan LB, Turczyński J, Szabert K. [Prevalence of dementia in a rural population]. *Psychiatr Pol*. 2007 Mar-Apr 2007;41(2):181-188.
313. Gurvit H, Emre M, Tinaz S, et al. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2008 Feb-Mar 2008;23(1):67-76.
314. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer report. Alzheimer's Disease International; 2009. <http://www.alz.co.uk/research/worldreport>.
315. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. Jan 2013;9(1):63-75.
316. Virués-Ortega J, de Pedro-Cuesta J, Vega S, et al. Prevalence and European comparison of dementia in a ≥ 75 -year-old composite population in Spain. *Acta Neurol Scand*. May 2011;123(5):316-324.
317. Criado-Alvarez JJ, Romo Barrientos C. [Variability and trends in dementia drug consumption in Castile-La Mancha (Spain). Estimated prevalence of Alzheimer's disease]. *Neurologia*. May 2010;25(4):234-238.
318. Béjot Y, Aboa-Eboulé C, Durier J, et al. Prevalence of early dementia after first-ever stroke: a 24-year population-based study. *Stroke*. Mar 2011;42(3):607-612.
319. De Deyn PP, Goeman J, Vervaet A, Dourcy-Belle-Rose B, Van Dam D, Geerts E. Prevalence and incidence of dementia among 75-80-year-old community-dwelling elderly in different districts of Antwerp, Belgium: the Antwerp Cognition (ANCOG) Study. *Clin Neurol Neurosurg*. Nov 2011;113(9):736-745.
320. Lithgow S, Jackson GA, Browne D. Estimating the prevalence of dementia: cognitive screening in Glasgow nursing homes. *Int J Geriatr Psychiatry*. Nov 2011.
321. Renvoize E, Hanson M, Dale M. Prevalence and causes of young onset dementia in an English health district. *Int J Geriatr Psychiatry*. Jan 2011;26(1):106-107.
322. Paraíso MN, Guerchet M, Saizonou J, et al. Prevalence of Dementia among Elderly People Living in Cotonou, an Urban Area of Benin (West Africa). *Neuroepidemiology*. Jun 2011;36(4):245-251.
323. Yusuf AJ, Baiyewu O, Sheikh TL, Shehu AU. Prevalence of dementia and dementia subtypes among community-dwelling elderly people in northern Nigeria. *Int Psychogeriatr*. Apr 2011;23(3):379-386.

BIBLIOGRAFÍA

324. Guerchet M, M'belesso P, Mouanga AM, et al. Prevalence of dementia in elderly living in two cities of Central Africa: the EDAC survey. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30(3):261-268.
325. Mejia-Arango S, Gutierrez LM. Prevalence and incidence rates of dementia and cognitive impairment no dementia in the Mexican population: data from the Mexican Health and Aging Study. *J Aging Health*. Oct 2011;23(7):1050-1074.
326. Fagundes SD, Silva MT, Thees MF, Pereira MG. Prevalence of dementia among elderly Brazilians: a systematic review. *Sao Paulo Med J*. Jan 2011;129(1):46-50.
327. Rocca WA, Petersen RC, Knopman DS, et al. Trends in the incidence and prevalence of Alzheimer's disease, dementia, and cognitive impairment in the United States. *Alzheimers Dement*. Jan 2011;7(1):80-93.
328. Carrión-Baralt JR, Suárez-Pérez E, del Rio R, Moore K, Silverman JM. Prevalence of dementia in Puerto Rican veterans is higher than in mainland U.S. veterans. *J Am Geriatr Soc*. Apr 2010;58(4):798-799.
329. Shooshtari S, Martens PJ, Burchill CA, Dik N, Naghipur S. Prevalence of Depression and Dementia among Adults with Developmental Disabilities in Manitoba, Canada. *Int J Family Med*. 2011;2011:319574.
330. Mathuranath PS, Cherian PJ, Mathew R, et al. Dementia in Kerala, South India: prevalence and influence of age, education and gender. *Int J Geriatr Psychiatry*. Mar 2010;25(3):290-297.
331. Nepal B, Brown L, Ranmuthugala G. Modelling the impact of modifying lifestyle risk factors on dementia prevalence in Australian population aged 45 years and over, 2006-2051. *Australas J Ageing*. Sep 2010;29(3):111-116.
332. Sekita A, Ninomiya T, Tanizaki Y, et al. Trends in prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia in a Japanese community: the Hisayama Study. *Acta Psychiatr Scand*. Oct 2010;122(4):319-325.
333. Su TW, Wu LL, Lin CP. The prevalence of dementia and depression in Taiwanese institutionalized leprosy patients, and the effectiveness evaluation of reminiscence therapy--a longitudinal, single-blind, randomized control study. *Int J Geriatr Psychiatry*. Feb 2012;27(2):187-196.
334. Chen R, Ma Y, Wilson K, et al. A multicentre community-based study of dementia cases and subcases in older people in China-the GMS-AGECAT prevalence and socio-economic correlates. *Int J Geriatr Psychiatry*. Sep 2011.
335. Guo M, Gao L, Zhang G, et al. Prevalence of dementia and mild cognitive impairment in the elderly living in nursing and veteran care homes in Xi'an, China. *J Neurol Sci*. Jan 2012;312(1-2):39-44.
336. Zhao Q, Zhou B, Ding D, Guo Q, Hong Z. Prevalence, mortality, and predictive factors on survival of dementia in Shanghai, China. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010 Apr-Jun 2010;24(2):151-158.

BIBLIOGRAFÍA

337. Kim KW, Park JH, Kim MH, et al. A nationwide survey on the prevalence of dementia and mild cognitive impairment in South Korea. *J Alzheimers Dis.* 2011;23(2):281-291.
338. Cooper B. The epidemiology of primary degenerative dementia and related neurological disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1991;240(4-5):223-233.
339. Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand.* Nov 1987;76(5):465-479.
340. Gascón-Bayarri J, Reñé R, Del Barrio JL, et al. Prevalence of dementia subtypes in El Prat de Llobregat, Catalonia, Spain: the PRATICON study. *Neuroepidemiology.* 2007;28(4):224-234.
341. Gislason TB, Sjögren M, Larsson L, Skoog I. The prevalence of frontal variant frontotemporal dementia and the frontal lobe syndrome in a population based sample of 85 year olds. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Jul 2003;74(7):867-871.
342. Rosso SM, Donker Kaat L, Baks T, et al. Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain.* Sep 2003;126(Pt 9):2016-2022.
343. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* Oct 2005;20(10):1255-1263.
344. EUROCODE:Report of WP 7 2006 Prevalence of Dementia in Europe.
345. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, et al. Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. The EURODEM-Prevalence Research Group. *Ann Neurol.* Sep 1991;30(3):381-390.
346. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, et al. The prevalence of vascular dementia in Europe: facts and fragments from 1980-1990 studies. EURODEM-Prevalence Research Group. *Ann Neurol.* Dec 1991;30(6):817-824.
347. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology.* 2000;54(11 Suppl 5):S4-9.
348. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology.* 2000;54(11 Suppl 5):S10-15.
349. Jagger C, Andersen K, Breteler MM, et al. Prognosis with dementia in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology.* 2000;54(11 Suppl 5):S16-20.
350. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia. *Neurology.* Jan 1999;52(1):78-84.

BIBLIOGRAFÍA

351. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, et al. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. EURODEM Incidence Research Group. *Neurology*. Dec 1999;53(9):1992-1997.
352. EuroCoDe. *Dementia In Europe Yearbook*;2006.
353. de Pedro-Cuesta J, Virués-Ortega J, Vega S, et al. Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: a reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurol*. 2009;9:55.
354. European Commission. Health Statistics: Atlas on mortality in the European Union. Luxemburg: Office for official publications of the European communities; 2009:128-129.
355. Barrado-Lanzarote MJ, de Pedro-Cuesta J, Almazan-Isla J. Stroke mortality in Spain, 1901-1986. *Neuroepidemiology*. 1993;12(3):148-157.
356. Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, De-la-Cámara C. The prevalence of dementia and depression in the elderly community in a southern European population. The Zaragoza study. *Arch Gen Psychiatry*. Jun 1995;52(6):497-506.
357. Manubens JM, Martínez-Lage JM, Lacruz F, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementing disorders in Pamplona, Spain. *Neuroepidemiology*. 1995;14(4):155-164.
358. García F, Sánchez M, Pérez A, *al e*. Prevalencia de la demencia y de sus subtipos principales en sujetos mayores de 65 años: efecto de la educación y ocupación. Estudio Toledo. *Med Clin*. 2001;116:401-407.
359. Zunzunegui-Pastor M, Ser-Quijano T, Rodríguez-Laso A, García-Yébenes M, Domingo J, Otero-Puime A. Demencia no detectada y utilización de los servicios sanitarios: implicaciones para la atención primaria. *Aten Primaria*.31:581-586.
360. Vilalta-Franch J, López-Pousa S, Llinás-Reglá J. Prevalencia de la demencia en una zona rural. Estudio Girona. *Rev Neurol*. 2000;30:1026-1032.
361. Coria F, Gomez de Caso JA, Minguez L, Rodriguez-Artalejo F, Claveria LE. Prevalence of age-associated memory impairment and dementia in a rural community. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Sep 1993;56(9):973-976.
362. Bergareche A, De La Puente E, López de Munain A, et al. Prevalence of Parkinson's disease and other types of Parkinsonism. A door-to-door survey in Bidasoa, Spain. *J Neurol*. Mar 2004;251(3):340-345.
363. Bergareche A, De La Puente E, López De Munain A, et al. Prevalence of essential tremor: a door-to-door survey in bidaso, spain. *Neuroepidemiology*. May 2001;20(2):125-128.
364. Gascón-Bayarri J, Reñé R, Del Barrio JL, et al. Prevalence of dementia subtypes in El Prat de Llobregat, Catalonia, Spain: the PRATICON study. *Neuroepidemiology*. 2007;28(4):224-234.

BIBLIOGRAFÍA

365. Fernández Martínez M, Castro Flores J, Pérez de Las Heras S, Mandaluniz Lekumberri A, Gordejuela Menocal M, Zarranz Imirizaldu JJ. Risk factors for dementia in the epidemiological study of Munguialde County (Basque Country-Spain). *BMC Neurol.* 2008;8:39.
366. Pi J, Olivé JM, Roca J, Masana L. Prevalence of dementia in a semi-rural population of Catalunya, Spain. *Neuroepidemiology.* 1996 Jan-Feb 1996;15(1):33-41.
367. Gavrilá D, Antúnez C, Tormo MJ, et al. Prevalence of dementia and cognitive impairment in Southeastern Spain: the Ariadna study. *Acta Neurol Scand.* Nov 2009;120(5):300-307.
368. Bufill E, Bartés A, Moral A, et al. [Prevalence of cognitive deterioration in people over 80-years-old: COGMANLLEU study]. *Neurologia.* Mar 2009;24(2):102-107.
369. Rodríguez-Sánchez E, Mora-Simón S, Patino-Alonso MC, et al. Prevalence of cognitive impairment in individuals aged over 65 in an urban area: DERIVA study. *BMC Neurol.* 2011;11:147.
370. Goñi M, Pascual C, Cortés H, Fernández L. Estudio de Prevalencia de la demencia en la provincia de Burgos. *III Conferencia Nacional de Alzheimer.* Barcelona;2003.
371. Blanquer-Gregori J. *Epidemiología descriptiva de la demencia en Bañeres (Área sanitaria de Alcoy): Medicina y Psiquiatría,* Miguel Hernández de Elche; 1999.
372. Zunzunegui-Pastor M, Ser-Quijano T, Rodríguez-Laso A, García-Yébenes M, Domingo J, Otero-Puime A. Demencia no detectada y utilización de los servicios sanitarios: implicaciones para la atención primaria. *Aten Primaria.* 31:581-586.
373. Russ TC, Batty GD, Hearnshaw GF, Fenton C, Starr JM. Geographical variation in dementia: systematic review with meta-analysis. *Int J Epidemiol.* Aug 2012;41(4):1012-1032.
374. Gauvreau D, Bouchard R, Gauthier S. *The IMAGE project: a geographical laboratory for the investigation of multidisciplinary data.* In: *Sinet PM, Lamour Y, Christen Y (eds). Research and Perspectives in Alzheimer's Disease.* Berlin: Springer; 1998.
375. García-Sanz B, España. Ministerio de Agricultura Pesca y Alimentación. *La sociedad rural ante el siglo XXI.* 2a ed. Madrid: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, Secretaría General Técnica; 1999.
376. Leighton AH, Lambo TA, Hughes CC, Leighton DC, Murphy JM, Macklin DB. Psychiatric disorders in west Africa. *Am J Psychiatry.* Dec 1963;120:521-527.
377. Imaizumi Y. Mortality rate of Alzheimer's disease in Japan: secular trends, marital status, and geographical variations. *Acta Neurol Scand.* Nov 1992;86(5):501-505.
378. Emard JF, Thouez JP, Mathieu J, et al. [Preliminary results on the residence distribution at birth of patients with Alzheimer's disease in the Saguenay-Lac-Saint-

BIBLIOGRAFÍA

- Jean/Quebec (the IMAGE project)]. *Cah Sociol Demogr Med.* 1992 Jan-Mar 1992;32(1):51-77.
379. Perron M, Veillette S, Emard J. Aspects of socialepidemiology in the study of Alzheimer's disease in Saguenay (Quebec)/IMAGE project. *Can J Aging.* 1993(12):382-398.
380. Jean H, Emard JF, Thouez JP, et al. Alzheimer's disease: preliminary study of spatial distribution at birth place. *Soc Sci Med.* Mar 1996;42(6):871-878.
381. Eby EM, Parhad IM, Hogan DB, Fung TS. Prevalence and types of dementia in the very old: results from the Canadian Study of Health and Aging. *Neurology.* Sep 1994;44(9):1593-1600.
382. Manfreda J. The epidemiologic challenge: inter-regional and urban-rural differences. En: Wood T (ed). *The Challenge of Dementia in Canada: From Research to Practice.* Aylmer, Quebec: Health Canada; 1995.
383. Hébert R, Lindsay J, Verreault R, Rockwood K, Hill G, Dubois MF. Vascular dementia : incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging. *Stroke.* Jul 2000;31(7):1487-1493.
384. Yip P, Shyu Y, Kiu S. The multidisciplinary project of dementia study in northern Taiwan (DSNT): background and methodology. *Acta Neurol Taiwan.* 1997;6:210-216.
385. Lin RT, Lai CL, Tai CT, Liu CK, Yen YY, Howng SL. Prevalence and subtypes of dementia in southern Taiwan: impact of age, sex, education, and urbanization. *J Neurol Sci.* Sep 1998;160(1):67-75.
386. Liu C, Lin R, Lai C, Tai C. Alzheimer's disease and vascular dementia in Taiwan: prevalence and incidence of 2915 elderly community residents. En: Iqbal K (ed). *Alzheimer's Disease: Biology, Diagnosis, and Therapeutics.* Chichester: Wiley & Sons; 1997.
387. Azzimondi G, D'Alessandro R, Pandolfo G, Feruglio FS. Comparative study of the prevalence of dementia in two Sicilian communities with different psychosocial backgrounds. *Neuroepidemiology.* 1998;17(4):199-209.
388. Cognitive function and dementia in six areas of England and Wales: the distribution of MMSE and prevalence of GMS organicity level in the MRC CFA Study. The Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Psychol Med.* Mar 1998;28(2):319-335.
389. Matthews F, Brayne C, Investigators MRCCFaAS. The incidence of dementia in England and Wales: findings from the five identical sites of the MRC CFA Study. *PLoS Med.* Aug 2005;2(8):e193.
390. Brayne C. Incidence of dementia in England and Wales: the MRC Cognitive Function and Ageing Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2006 Jul-Sep 2006;20(3 Suppl 2):S47-51.

BIBLIOGRAFÍA

391. Hendrie HC, Ogunniyi A, Hall KS, et al. Incidence of dementia and Alzheimer disease in 2 communities: Yoruba residing in Ibadan, Nigeria, and African Americans residing in Indianapolis, Indiana. *JAMA*. Feb 2001;285(6):739-747.
392. Ogunniyi A, Baiyewu O, Gureje O, et al. Epidemiology of dementia in Nigeria: results from the Indianapolis-Ibadan study. *Eur J Neurol*. Sep 2000;7(5):485-490.
393. Hendrie HC, Osuntokun BO, Hall KS, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and dementia in two communities: Nigerian Africans and African Americans. *Am J Psychiatry*. Oct 1995;152(10):1485-1492.
394. Ogunniyi A, Hall KS, Gureje O, et al. Risk factors for incident Alzheimer's disease in African Americans and Yoruba. *Metab Brain Dis*. Sep 2006;21(2-3):235-240.
395. Zhang ZX, Zahner GE, Román GC, et al. Dementia subtypes in China: prevalence in Beijing, Xian, Shanghai, and Chengdu. *Arch Neurol*. Mar 2005;62(3):447-453.
396. Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Medrano MJ, Román GC, Group NDiCSNS. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. *J Neurol Sci*. Jan 2008;264(1-2):63-72.
397. Llibre Rodríguez JJ, Ferri CP, Acosta D, et al. Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: a population-based cross-sectional survey. *Lancet*. Aug 2008;372(9637):464-474.
398. Sousa RM, Ferri CP, Acosta D, et al. Contribution of chronic diseases to disability in elderly people in countries with low and middle incomes: a 10/66 Dementia Research Group population-based survey. *Lancet*. Nov 2009;374(9704):1821-1830.
399. Arslantaş D, Ozbabalik D, Metintaş S, et al. Prevalence of dementia and associated risk factors in Middle Anatolia, Turkey. *J Clin Neurosci*. Nov 2009;16(11):1455-1459.
400. Laditka JN, Laditka SB, Eleazer GP, Cornman CB, Porter CN, Davis DR. High variation in Alzheimer's disease prevalence among South Carolina counties. *J S C Med Assoc*. Oct 2008;104(7):215-218.
401. *The 2012 Ageing Report: Economic and budgetary projections for the EU27 Member States (2010-2060)*. Luxembourg: Office for official Publications of the European Communities; 2012.
402. INE. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA.2010."Defunciones según la Causa de muerte". Madrid: INE [consulta 26 Junio 2013]. www.ine.es.
403. INE. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA.2011."Defunciones según la Causa de muerte". Madrid: INE [consulta 26 Junio 2013]. www.ine.es.
404. Wimo A, Jönsson L, Bond J, Prince M, Winblad B, International AD. The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimers Dement*. Jan 2013;9(1):1-11.

BIBLIOGRAFÍA

405. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.* Sep 2011;10(9):819-828.
406. Corrada M, Brookmeyer R, Kawas C. Sources of variability in prevalence rates of Alzheimer's disease. *Int J Epidemiol.* Oct 1995;24(5):1000-1005.
407. Tola-Arribas MA, Garea MJ, Yugueros MI, et al. Design, methods and demographic findings of the DEMINVALL survey: a population-based study of Dementia in Valladolid, Northwestern Spain. *BMC Neurol.* Aug 2012;12(1):86.
408. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA.2009."Población, superficie y densidad por municipios".Madrid: INE [consulta 3 Noviembre 2012]. www.ine.es.
409. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA.2009."Revisión del Padrón municipal.Datos por municipios". Madrid: INE [consulta 3 Noviembre 2012]. www.ine.es.
410. INE. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA.1994. "Clasificación nacional de ocupaciones 1994". www.ine.es.
411. Rojo-Pérez F, Fernández-Mayoralas G, Pozo-Rivera F, Rojo-Abuin J. Ageing in place: predictors of the residential satisfaction of elderly. *Soc Indic Res.* 2001;51:173-208.
412. Babor T, Biddle-Higgins J, Saunders J, Monteiro M. *AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for Use in Primary Health Care.* Geneva: World Health Organization; 2001.
413. Turner C. How much alcohol is in a 'standard drink'? An analysis of 125 studies. *Br J Addict.* Sep 1990;85(9):1171-1175.
414. Goldberg IJ. To drink or not to drink? *N Engl J Med.* Jan 2003;348(2):163-164.
415. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol.* Mar 2001;58(3):498-504.
416. Del Ser Quijano T, Sánchez-Sánchez F, García de Yébenes MJ, Otero A, Muñoz DG. Validation of the seven-minute screen neurocognitive battery for the diagnosis of dementia in a Spanish population-based sample. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;22(5-6):454-464.
417. Blessed G, Black SE, Butler T, Kay DW. The diagnosis of dementia in the elderly. A comparison of CAMCOG (the cognitive section of CAMDEX), the AGE-CAT program, DSM-III, the Mini-Mental State Examination and some short rating scales. *Br J Psychiatry.* Aug 1991;159:193-198.
418. Linn MW, Linn BS. The rapid disability rating scale-2. *J Am Geriatr Soc.* Jun 1982;30(6):378-382.
419. Ott B, Fogel B. Measurement of depression in dementia: self vs clinician rating. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1992(7):899-904.

BIBLIOGRAFÍA

420. Verhey FR, Ponds RW, Rozendaal N, Jolles J. Depression, insight, and personality changes in Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* Jan 1995;8(1):23-27.
421. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* May 1989;28(2):193-213.
422. Royuela-Rico A, Macías-Fernández J. Propiedades clinimétricas de la versión castellana del cuestionario de Pittsburgh. *Vigilia-Sueño.* 1997;9(2):81-94.
423. INE. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA. Encuesta Nacional de Salud 2006. 2006; http://www.ine.es/metodologia/t15/ens_adu06.pdf.
424. Ahmad OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJL, Lozano R, Inoue M. *Age standarization of rates: a new WHO standard.* Geneva: Worl Health Organization;2001.
425. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement.* Jan 2013;9(1):63-75.
426. Ritchie K, Kildea D, Robine JM. The relationship between age and the prevalence of senile dementia: a meta-analysis of recent data. *Int J Epidemiol.* Aug 1992;21(4):763-769.
427. Andersen K, Lolk A, Nielsen H, Andersen J, Olsen C, Kragh-Sørensen P. Prevalence of very mild to severe dementia in Denmark. *Acta Neurol Scand.* Aug 1997;96(2):82-87.
428. Todd S, Barr S, Roberts M, Passmore AP. Survival in dementia and predictors of mortality: a review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013 Nov;28(11):1109-24.
429. Helmer C, Joly P, Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF. Mortality with dementia: results from a French prospective community-based cohort. *Am J Epidemiol.* Oct 2001;154(7):642-648.
430. Hofman A, Rocca WA, Brayne C, et al. The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings. Eurodem Prevalence Research Group. *Int J Epidemiol.* Sep 1991;20(3):736-748.
431. Fratiglioni L, De Ronchi D, Agüero-Torres H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs Aging.* Nov 1999;15(5):365-375.
432. Hendrie HC. Epidemiology of dementia and Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 1998;6(2 Suppl 1):S3-18.
433. Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology.* Sep 1998;51(3):728-733.

BIBLIOGRAFÍA

434. Vega S, Bermejo P. Prevalencia de la demencia en mayores de 60 años en el medio rural: estudio puerta a puerta. *Medicina General*. 2002(48):794-805.
435. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA.2012."Estimaciones de la población actual en España". Madrid: INE [consulta 23 Julio 2012]. www.ine.es.
436. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA.2011.Censos de población y vivienda. Población residente en establecimientos colectivos. Madrid: INE [consulta 17 de Mayo 2013]; 2013. www.ine.es.
437. Bermejo F, Rivera J, Trincado R, Olazarán J, Morales J. *Aspectos sociales y familiares del paciente con demencia*. Madrid: Díaz de Santos; 1997.
438. López Mongil R, López Trigo JA, Castrodeza Sanz FJ, Tamames Gómez S, León Colombo T, Grupo de Trabajo de Atención Sanitaria en Residencias de Ancianos de la Sociedad Española de Geriátría y Gerontología [Prevalence of dementia in institutionalized patients. The RESYDEM study]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009 Jan-Feb 2009;44(1):5-11.
439. Alexander GE, Furey ML, Grady CL, et al. Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *Am J Psychiatry*. Feb 1997;154(2):165-172.
440. Kittner SJ, White LR, Farmer ME, et al. Methodological issues in screening for dementia: the problem of education adjustment. *J Chronic Dis*. 1986;39(3):163-170.
441. Caamaño-Isorna F, Corral M, Montes-Martínez A, Takkouche B. Education and dementia: a meta-analytic study. *Neuroepidemiology*. 2006;26(4):226-232.
442. Kloppenborg RP, van den Berg E, Kappelle LJ, Biessels GJ. Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review. *Eur J Pharmacol*. May 2008;585(1):97-108.
443. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4):CD004034.
444. Anstey KJ, Lipnicki DM, Low LF. Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. May 2008;16(5):343-354.
445. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bennett DA. Diabetes mellitus, dementia, and cognitive function in older persons. *J Nutr Health Aging*. 2006 Jul-Aug 2006;10(4):287-291.
446. Patterson C, Feightner J, Garcia A, MacKnight C. General risk factors for dementia: a systematic evidence review. *Alzheimers Dement*. Oct 2007;3(4):341-347.
447. Tola-Arribas M, Yugueros M, Garea M, et al. Factores de riesgo de demencia y enfermedad de Alzheimer en el estudio poblacional DEMINVALL en la provincia de Valladolid. *Neurología*. 2012;27(107).

BIBLIOGRAFÍA

448. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol.* Aug 2007;166(4):367-378.
449. Peters R, Poulter R, Warner J, Beckett N, Burch L, Bulpitt C. Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. *BMC Geriatr.* 2008;8:36.
450. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry.* May 2006;63(5):530-538.
451. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi RE. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet.* Jan 2007;39(1):17-23.
452. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA.* May 1993;269(18):2386-2391.
453. Meulen EF, Schmand B, van Campen JP, et al. The seven minute screen: a neurocognitive screening test highly sensitive to various types of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* May 2004;75(5):700-705.
454. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* May 2001;56(9):1133-1142.
455. Tangalos EG, Smith GE, Ivnik RJ, et al. The Mini-Mental State Examination in general medical practice: clinical utility and acceptance. *Mayo Clin Proc.* Sep 1996;71(9):829-837.
456. Carnero-Pardo C, Espejo-Martínez B, López-Alcalde S, et al. Diagnostic accuracy, effectiveness and cost for cognitive impairment and dementia screening of three short cognitive tests applicable to illiterates. *PLoS One.* 2011;6(11):e27069.
457. Carnero-Pardo C, Montoro-Ríos M. Evaluación preliminar de un nuevo test de cribado de demencia (Eurotest). *REV NEUROL.* 2004; 38(3): 201-209.
458. Tola-Arribas M. El test de los 7 minutos es eficaz como prueba de cribado en estudios epidemiológicos de la demencia. Experiencia del estudio DEMINVALL. *Neurología.* 2010;25:91.
459. Del Ser Quijano T, Sanchez F. Spanish version of the 7 Minute screening neurocognitive battery. Normative data of an elderly population sample over 70: *Neurologia* 19(7): 344-358.; 2004.
460. Lorentz WJ, Scanlan JM, Borson S. Brief screening tests for dementia. *Can J Psychiatry.* Oct 2002;47(8):723-733.

BIBLIOGRAFÍA

461. Villaverde M, Gracia J, Fuente J. Estudio comunitario de salud mental en población urbana de Tenerife. En: JL González de Rivera, F Rodríguez Pulido, A Sierra López (eds). *El método epidemiológico en salud mental*. Barcelona: Masson-Salvat; 1993.
462. Knopman DS, Parisi JE, Boeve BF, et al. Vascular dementia in a population-based autopsy study. *Arch Neurol*. Apr 2003;60(4):569-575.
463. Grau M. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional. Estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. Apr 2011;64(4):295-304
464. Alzamora MT, Forés R, Baena-Díez JM, et al. The peripheral arterial disease study (PERART/ARTPER): prevalence and risk factors in the general population. *BMC Public Health*. 2010;10:38.
465. Cabrera A, Rodríguez-Pérez M, Almeida-González D, Domínguez-Coello S, Aguirre-Jaime A, Brito B. Presentación de la cohorte "CDC de Canarias": Objetivos, diseño y resultados preliminares. *Rev Esp Salud Pública*. 2008;82:519-534.
466. Grupo CORSAIB, Illes Balears (Comunitat autònoma). Conselleria de Salut i Consum. *Prevalença dels factors de risc cardiovascular a les illes Balears*. Palma: Govern de les Illes Balears, Conselleria de Salut i Consum; 2003.
467. Valverde JC, Tormo MJ, Navarro C, et al. Prevalence of diabetes in Murcia (Spain): a Mediterranean area characterised by obesity. *Diabetes Res Clin Pract*. Feb 2006;71(2):202-209.
468. Santos J, Urbano V, Mayoral E, Lama C, Ramos M, Lahera L. Prevalence of the metabolic syndrome in andalusian population according to the definitions of ATPIII and International Diabetes Federation *Obe Metab.*;5(Supl 1:38).
469. Félix-Redondo F, Fernández-Bergés D, Pérez J. Prevalencia, detección y tratamiento y grado de control de los factores de riesgo cardiovascular en la población de Extremadura (España). Estudio Hermex. *Atención Primaria*. 2010.
470. Gil-Montalbán E, Zorrilla-Torras B, Ortiz-Marrón H. Prevalencia de diabetes mellitus y factores de riesgo cardiovascular en la población adulta de la Comunidad de Madrid: Estudio PREDIMERC. *Gac Sanit*. 2010;24:233-240.
471. Vega-Alonso A, Lozano-Alonso J, Álamo-Sanz R. Diseño de un estudio poblacional del riesgo cardiovascular en Castilla y León a través de los equipos de Atención Primaria. *Gac Sanit*. 2007;21:84-87.
472. Grau M, Subirana I, Elosua R, et al. Trends in cardiovascular risk factor prevalence (1995-2000-2005) in northeastern Spain. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. Oct 2007;14(5):653-659.
473. Viñés J, Díez J, Guembe M. Estudio de riesgo vascular en Navarra: objetivos y diseño. Prevalencia del síndrome metabólico y de los factores mayores de riesgo vascular. *An Sist Sanit Navar*. 2007;30:113-124.

BIBLIOGRAFÍA

474. Segura-Fragoso A, Rius G. Factores de riesgo cardiovascular en una población rural de Castilla-La Mancha. *Rev Esp cardiol.* 1999;52:577-588.
475. CardioPulse Articles. Top 10 EHJ Associate Editors in 2012. Some centres adopt beneficial ICD programming ahead of guidelines. European Cardiovascular Disease Statistics 2012 Summary. Decreased death but increased suffering from cardiovascular diseases. *Eur Heart J.* Apr 2013;34(15):1083-1088.
476. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. *European Cardiovascular Disease Statistics 2012.* European Heart Network. Brussels 2012.
477. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* Apr 2013;368(14):1279-1290.
478. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr.* Jun 1995;61(6 Suppl):1402S-1406S.
479. Trichopoulos A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med.* Jun 2003;348(26):2599-2608.
480. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ.* 2008;337:a1344.
481. Trichopoulos A, Lagiou P, Kuper H, Trichopoulos D. Cancer and Mediterranean dietary traditions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Sep 2000;9(9):869-873.
482. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* Jun 2006;59(6):912-921.
483. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* Feb 2009;66(2):216-225.
484. Tsivgoulis G, Judd S, Letter AJ, et al. Adherence to a Mediterranean diet and risk of incident cognitive impairment. *Neurology.* Apr 2013;80(18):1684-1692.
485. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) : the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Int J Behav Med.* Dec 2012;19(4):403-488.
486. WHO. Global recommendations on physical activity for health. 2010; <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/9789241599979/en/index.html>
487. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet.* Jul 2012;380(9838):219-229.

BIBLIOGRAFÍA

488. Roelands M, Wostyn P, Dom H, Baro F. The prevalence of dementia in Belgium: a population-based door-to-door survey in a rural community. *Neuroepidemiology*. 1994;13(4):155-161.
489. Boersma F, Eefsting JA, van den Brink W, Koeter M, van Tilburg W. Prevalence of dementia in a rural Netherlands population and the influence of DSM-III-R and CAMDEX criteria for the prevalence of mild and more severe forms. *J Clin Epidemiol*. Mar 1998;51(3):189-197.
490. Mercy L, Hodges JR, Dawson K, Barker RA, Brayne C. Incidence of early-onset dementias in Cambridgeshire, United Kingdom. *Neurology*. Nov 2008;71(19):1496-1499.
491. Prencipe M, Casini AR, Ferretti C, Lattanzio MT, Fiorelli M, Culasso F. Prevalence of dementia in an elderly rural population: effects of age, sex, and education. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jun 1996;60(6):628-633.
492. D'Alessandro R, Pandolfo G. Prevalence of dementia among elderly people in Triona, Sicily. *European Journal of Epidemiology*. 1996;12(6):595-599.
493. Cristina S, Nicolosi A, Hauser WA, Leite ML, Gerosa E, Nappi G. The prevalence of dementia and cognitive deficit in a rural population of 2442 residents in northern Italy. A door-to-door survey. *Eur J Neurol*. Nov 2001;8(6):595-600.
494. Spada RS, Stella G, Calabrese S, et al. Prevalence of dementia in mountainous village of Sicily. *J Neurol Sci*. Aug 2009;283(1-2):62-65.
495. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer report. London: Alzheimer's Disease International.
496. Schoenberg BS, Anderson DW, Haerer AF. Prevalence and clinical features of dementia in a biracial U.S. population: neuroepidemiological study of a county in rural Mississippi. *Trans Am Neurol Assoc*. 1981;106:22-25.
497. Heyman A, Fillenbaum G, Prosnitz B, Raiford K, Burchett B, Clark C. Estimated prevalence of dementia among elderly black and white community residents. *Arch Neurol*. Jun 1991;48(6):594-598.
498. Fukunishi I, Hayabara T, Morioka E, Izumi H, Hosokawa K. [Epidemiological investigation of senile dementia at home--with special reference to incidence and prevalence rate in Miki-cho, Kagawa Prefecture]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 1989;91(6):401-428.
499. Kawano H, Ueda K, Fujishima M. Prevalence of dementia in a Japanese community (Hisayama): morphological reappraisal of the type of dementia. *Jpn J Med*. 1990 May-Jun 1990;29(3):261-265.
500. Nakajima K, Ueda Y, Kono I, et al. [Prevalence of dementia and its subtypes in a rural area in Japan]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. Jul 1998;35(7):530-534.
501. Shiba M, Shimogaito J, Kose A, et al. Prevalence of dementia in the rural village of Hanazono-mura, Japan. *Neuroepidemiology*. 1999;18(1):32-36.

BIBLIOGRAFÍA

502. Ogura C, Nakamoto H, Uema T, Yamamoto K, Yonemori T, Yoshimura T. Prevalence of senile dementia in Okinawa, Japan. COSEPO Group. Study Group of Epidemiology for Psychiatry in Okinawa. *Int J Epidemiol*. Apr 1995;24(2):373-380.
503. Wada-Isoe K, Uemura Y, Suto Y, et al. Prevalence of dementia in the rural island town of Ama-cho, Japan. *Neuroepidemiology*. 2009;32(2):101-106.
504. Ishii H, Meguro K, Ishizaki J, et al. Prevalence of senile dementia in a rural community in Japan: the Tajiri project. *Arch Gerontol Geriatr*. 1999 Nov-Dec 1999;29(3):249-265.
505. Liu HC, Lin KN, Teng EL, et al. Prevalence and subtypes of dementia in Taiwan: a community survey of 5297 individuals. *J Am Geriatr Soc*. Feb 1995;43(2):144-149.
506. Liu HC, Fuh JL, Wang SJ, et al. Prevalence and subtypes of dementia in a rural Chinese population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. Sep 1998;12(3):127-134.
507. Zhou B, Hong Z, Huang M. [Prevalence of dementia in Shanghai urban and rural area]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. Oct 2001;22(5):368-371.
508. Zhou DF, Wu CS, Qi H, et al. Prevalence of dementia in rural China: impact of age, gender and education. *Acta Neurol Scand*. Oct 2006;114(4):273-280.
509. Li H, Zhang HH, Huang H, Wang YZ, Huang HL. [Prevalence of dementia among rural elderly in Gushan township, Fuzhou]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. Aug 2009;30(8):772-775.
510. Woo JI, Lee JH, Yoo KY, Kim CY, Kim YI, Shin YS. Prevalence estimation of dementia in a rural area of Korea. *J Am Geriatr Soc*. Aug 1998;46(8):983-987.
511. Rajkumar S, Kumar S, Thara R. Prevalence of dementia in a rural setting: A report from India. *Int J Geriatr Psychiatry*. Jul 1997;12(7):702-707.
512. Guerchet M, Houinato D, Paraiso MN, et al. Cognitive impairment and dementia in elderly people living in rural Benin, west Africa. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27(1):34-41.
513. Shibayama H, Kobayashi H, Marui H. Prevalence of Dementia Among the Elderly in a Japanese Community Population—Comparative Study on the 1983 and 1996 Survey: The Aichi Study. *Psychogeriatrics*. 2001;1(4):317-325.
514. Wakutani Y, Kusumi M, Wada K. Longitudinal changes in the prevalence of dementia in a Japanese rural area. *Psychogeriatrics*. 2007;7(4):150-154.
515. Takei Y, Shimada O, Orimo K. Awareness of and attitude of elderly subjects regarding health care and welfare in rapidly ageing population in Japan. *Fam Pract*. Dec 1998;15(6):569-570.



Universidad de Valladolid

2013