

David Vaquero Puyuelo

La anhedonia como potencial
factor de riesgo de demencia
global y subtipos en una muestra
comunitaria de personas mayores
de 65 años

Director/es

Santabárbara Serrano, Javier
De La Cámara Izquierdo, Concepción

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

LA ANHEDONIA COMO POTENCIAL FACTOR DE
RIESGO DE DEMENCIA GLOBAL Y SUBTIPOS EN
UNA MUESTRA COMUNITARIA DE PERSONAS
MAYORES DE 65 AÑOS

Autor

David Vaquero Puyuelo

Director/es

Santabárbara Serrano, Javier
De La Cámara Izquierdo, Concepción

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2022



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

La anhedonia como potencial factor de riesgo de demencia global y subtipos en una muestra comunitaria de personas mayores de 65 años

Autor

D. David Vaquero Puyuelo

Director/es

Dr. D. Javier Santabárbara Serrano
Dra. D^a. Concepción De la Cámara Izquierdo

Facultad de Medicina
Año 2022



**LA ANHEDONIA COMO POTENCIAL FACTOR DE RIESGO
DE DEMENCIA GLOBAL Y SUBTIPOS EN UNA MUESTRA
COMUNITARIA DE PERSONAS MAYORES DE 65 AÑOS**

**TESIS DOCTORAL
D. DAVID VAQUERO PUYUELO**

**Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública y Departamento de Medicina,
Psiquiatría y Dermatología. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza**

Programa de Doctorado: Medicina, Psiquiatría y Dermatología (RD 99/2011).

Título del presente trabajo: La anhedonia como potencial factor de riesgo de demencia global y subtipos en una muestra comunitaria de personas mayores de 65 años.

Palabras clave: Anhedonia; Demencia; Enfermedad de Alzheimer; Demencia vascular; Incidencia; Factor de riesgo; Población psicogerítrica; Psicopatología; Neuropsiquiatría.

Áreas de Conocimiento del Consejo de Universidades: 745 (Psiquiatría); 615 (Medicina preventiva y Salud Pública).

Materias de la UNESCO: 3211 (Psiquiatría); 3202 (Epidemiología).

Memoria para optar al grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza presentada por:

D. David Vaquero Puyuelo

Médico Interno Residente de la especialidad de Psiquiatría del Hospital
Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza

Directores:

Dr. D. Javier Santabárbara Serrano

Profesor Titular de Bioestadística
Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública
Facultad de Medicina
Universidad de Zaragoza

Dra. D^a. Concepción De la Cámara Izquierdo

Facultativo Especialista de Área de Psiquiatría
Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza
Profesora Asociada de Psiquiatría
Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología
Facultad de Medicina
Universidad de Zaragoza

Los abajo firmantes:

Dr. D. Javier Santabárbara Serrano, Profesor Titular de Bioestadística del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, y Dra. D^a Concepción De la Cámara Izquierdo, Facultativo Especialista de Área de Psiquiatría en el Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza y Profesora Asociada de Psiquiatría en el Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, en cumplimiento de la normativa vigente establecida en el artículo 6 del Real Decreto 99/2011, del 28 de Enero:

HACEN CONSTAR:

Que el trabajo original de investigación titulado: "La anhedonia como potencial factor de riesgo de demencia global y subtipos en una muestra comunitaria de personas mayores de 65 años", que presenta **D. David Vaquero Puyuelo**, ha sido realizado bajo nuestra dirección y se considera adecuado para ser defendido como Tesis para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza.

Se emite un informe favorable de este trabajo y se destacan los aspectos más notables del mismo que, a juicio de los firmantes, son los siguientes:

- La revisión bibliográfica es adecuada y está actualizada.
- El motivo del estudio está justificado, dada la alta frecuencia de manifestaciones psicopatológicas no cognoscitivas y de demencia en la población geriátrica.
- Se plantean objetivos concretos a estudio, plasmados en unas hipótesis de trabajo, y se aplica una metodología adecuada para su investigación.
- El estudio de la anhedonia y sus características en este grupo de estudio poblacional, y los posteriores análisis multivariados que documentan el riesgo de demencia incidente y los subtipos más frecuentes (Enfermedad de Alzheimer y demencia vascular), suponen además un enfoque novedoso respecto a las investigaciones científicas previas.

- Se presentan los resultados que se discuten en el contexto de la bibliografía nacional e internacional, y se finaliza con unas conclusiones que vienen respaldadas por los resultados encontrados.
- Estas conclusiones son relevantes para la práctica clínica diaria y para la Salud Pública.

Fdo: Dr. Javier Santabárbara Serrano

Profesor Titular de Bioestadística
Departamento de Medicina Preventiva y
Salud Pública
Facultad de Medicina
Universidad de Zaragoza

Fdo: Dra. Concepción De la Cámara Izquierdo

Facultativo Especialista de Área de Psiquiatría
Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”
Profesora Asociada de Psiquiatría
Departamento de Medicina, Psiquiatría y
Dermatología
Facultad de Medicina
Universidad de Zaragoza

El Proyecto ZARADEMP, y consecuentemente el presente trabajo, ha sido llevado a cabo gracias a la financiación de varios proyectos de investigación y otros apoyos específicos por parte de diferentes instituciones públicas y privadas, principalmente las siguientes:

- Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Ministerio de Sanidad, Madrid, España. Expedientes: 94-1562, 98-0103, 01-0255 y 04-2722.
- Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología (CICYT), de la Dirección General de Investigación Científica y Técnica, Secretaría General de Universidades, Madrid. Expediente no SAF93-0453.

Asimismo, el apoyo de las siguientes instituciones ha contribuido a la consecución de este trabajo:

- Hospital Clínico Universitario. Servicio Aragonés de Salud. Gobierno de Aragón.
- Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS). Servicio Aragonés de Salud. Gobierno de Aragón.
- Universidad de Zaragoza.

AGRADECIMIENTOS:

A mis directores, Javi Santabárbara y Conchita De la Cámara por darme la oportunidad de adentrarme en este camino, por su apoyo académico y personal, conocimiento y generosidad.

A Patricia Gracia, Laura Bosqued, y de nuevo a mis directores, porque sus trabajos previos han facilitado el mío.

A todo el Grupo de Trabajo ZARADEMP, y a los demás entrevistadores que han invertido tantas horas para sacar este proyecto adelante.

A mis profesores de las asignaturas de Psicología Médica, Psiquiatría y Psiquiatría Psicósomática que fortalecieron mi deseo de embarcarme en éste y otros proyectos académicos.

A las personas de la ciudad de Zaragoza que han participado en el Proyecto ZARADEMP y que de forma altruista y cercana nos han abierto las puertas de sus casas y nos han permitido entrevistarles.

A mis compañeros de los distintos dispositivos terapéuticos del Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa": grandes maestros y amigos.

A los tesoros que la vida me ha regalado, diamantes en bruto, y que ahí siguen, a mi lado, compartiendo esta parte del trayecto y tantas otras historias.

A mi familia. A mi madre y a mi padre; a mi hermana María, por ser y estar.

A mi Yaya Pilar y a mi Tía Mamen, por su dulzura infinita y su amor incondicional.

A las almas que ya vuelan libres y que siguen latiendo por mis venas con más fuerza que nunca.

Fundamentalmente a ti, mi vida, eres y serás ETERNO.

ÍNDICE

ÍNDICE

I	INTRODUCCIÓN.....	1
I.1	ENVEJECIMIENTO POBLACIONAL.....	3
I.1.1	CONCEPTUALIZACIÓN	3
I.1.2	EL PROCESO DE ENVEJECIMIENTO.....	5
I.1.2.1	Aspectos biológicos.....	7
I.1.2.2	Aspectos psicosociales.....	7
I.2	LA ANHEDONIA	9
I.2.1	APROXIMACIÓN FILOSÓFICA	9
I.2.2	CONCEPTUALIZACIÓN HISTÓRICA	10
I.2.3	ANHEDONIA DENTRO DE LA SINTOMATOLOGÍA NEGATIVA.....	11
I.2.4	ANHEDONIA DENTRO DE LA SINTOMATOLOGÍA AFECTIVA	14
I.2.5	LA ANHEDONIA EN INTERRELACIÓN CON LOS SÍNTOMAS NEGATIVOS Y LOS AFECTIVOS.....	16
I.2.6	ESTADO ACTUAL DEL CONCEPTO Y DEFINICIÓN.....	17
I.2.6.1	Clasificación de la anhedonia.....	18
I.2.6.2	Ubicación dentro de la nosología clínica	19
I.2.6.3	Bases neurológicas y neuroquímicas	21
I.2.6.4	Instrumentos psicométricos de medida	23
I.3	LA DEMENCIA.....	25
I.3.1	FACTORES DE RIESGO DE DEMENCIA	26
I.3.1.1	Edad	27
I.3.1.2	Sexo femenino	27
I.3.1.3	Nivel educativo	27
I.3.1.4	Estado civil y tipo de convivencia	28
I.3.1.5	Antecedentes familiares de demencia	28
I.3.1.6	Factores genéticos	28
I.3.1.7	Factores de riesgo vasculares y metabólicos.....	29
I.3.1.7.1	Diabetes	29
I.3.1.7.2	Hipertensión arterial.....	30
I.3.1.7.3	Obesidad	30
I.3.1.7.4	Colesterol	30
I.3.1.7.5	Tabaco.....	31
I.3.1.7.6	Alcohol	31

I.3.1.7.7	Accidente cerebrovascular (ACV)	32
I.3.1.7.8	Cardiopatía isquémica	33
I.3.1.8	Depresión	33
I.3.1.9	Deterioro cognoscitivo.....	34
I.3.1.10	Estilo de vida	35
I.4	LA ANHEDONIA COMO POTENCIAL FACTOR DE RIESGO DE DEMENCIA	37
I.5	JUSTIFICACIÓN	42
I.6	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	45
I.6.1	HIPÓTESIS GENERAL.....	45
I.6.2	HIPÓTESIS ESPECÍFICAS.....	45
I.6.3	OBJETIVO GENERAL.....	45
I.6.4	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	46
II	MATERIAL Y MÉTODOS	47
II.2	CONTEXTO DEL ESTUDIO	49
II.2.1	ORIGEN DEL ESTUDIO: EL PROYECTO ZARADEMP.....	49
II.2.2	ÁMBITO DEL ESTUDIO.....	49
II.3	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	51
II.3.1	ESTRATEGIA Y DISEÑO DEL PROYECTO ZARADEMP	51
II.2.2.	CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL.....	54
II.4	TRABAJO DE CAMPO	56
II.4.1	PROCEDIMIENTO DEL TRABAJO DE CAMPO	56
II.4.2	OLA I: ESTUDIO DE BASE O <i>BASELINE</i> (ZARADEMP-I)	56
II.4.3	OLAS II, III Y IV: ESTUDIO DE SEGUIMIENTO (ZARADEMP-II, -III Y -IV)....	57
II.5	MUESTRA	59
II.5.1	TÉCNICAS DE MUESTREO Y TAMAÑO MUESTRAL DEL PROYECTO ZARADEMP EN FUNCIÓN DE LOS ERRORES TIPO I Y TIPO II	59
II.5.2	MUESTRA INICIAL.....	60
II.5.3	CAUSAS DE NO ENTREVISTA	61
II.5.4	MUESTRA FINAL DEL ESTUDIO ZARADEMP-I.....	63
II.6	DESCRIPCIÓN DE LOS INSTRUMENTOS.....	67
II.6.1	LA ENTREVISTA ZARADEMP	67
II.6.2	MINI-EXAMEN COGNOSCITIVO (MEC) o EXAMEN COGNOSCITIVO “MINI- MENTAL” (ECMM) DE 30 ITEMS	68
II.6.3	GERIATRIC MENTAL STATE (GMS-B)	69

II.6.4	HISTORY AND AETIOLOGY SCHEDULE (HAS).....	70
II.6.5	EL SISTEMA COMPUTARIZADO AGECAT	71
II.6.6	STATUS FUNCIONAL.....	73
II.6.6.1	Escala de Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (AIVD) (Lawton y Brody).....	73
II.6.6.2	Índice para las Actividades Básicas de la Vida Diaria (ABVD) (Katz)	73
II.6.6.3	Valoración de afectación de la esfera social.....	74
II.6.6.4	Instrucciones para valorar las actividades cotidianas	74
II.6.7	CUESTIONARIO EURODEM DE FACTORES DE RIESGO	77
II.7	DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO.....	78
II.7.1	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS.....	78
II.7.1.1	Edad	78
II.7.1.2	Sexo.....	78
II.7.1.3	Máximo nivel de estudios alcanzados	78
II.7.1.4	Estado civil	79
II.7.1.5	Tipo de convivencia.....	79
II.7.2	FACTORES DE RIESGO Y ENFERMEDADES VASCULARES.....	80
II.7.2.1	Hipertensión arterial.....	80
II.7.2.2	Diabetes Mellitus	80
II.7.2.3	Enfermedad vascular	80
II.7.3	DIAGNÓSTICO AGECAT DE DEPRESIÓN	81
II.7.4	EXPLORACIÓN COGNOSCITIVA	82
II.7.4.1	Examen Cognoscitivo Mini-Mental (ECMM).....	82
II.7.5	STATUS FUNCIONAL.....	82
II.7.6	DIAGNÓSTICO DSM-IV DE DEMENCIA INCIDENTE.....	82
II.7.7	ANHEDONIA	83
II.8	PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS DEL ESTUDIO.....	84
II.9	ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.....	86
III	RESULTADOS	87
III.1	ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA ANHEDONIA EN EL ESTUDIO DE BASE	89
III.1.1	Comparación de las características sociodemográficas	89
III.1.2	Comparación de las variables psicopatológicas	90
III.1.3	Comparación de las variables indicadoras de salud	90

III.2	ESTUDIO DESCRIPTIVO EN EL ESTUDIO DE BASE PARA DEMENCIA GLOBAL INCIDENTE	92
III.2.1	SEGÚN EL SÍNTOMA PSICOPATOLÓGICO ANHEDONIA y DEMENCIA GLOBAL INCIDENTE	92
III.2.1.1	Comparación de las características sociodemográficas	92
III.2.1.2	Comparación de las variables psicopatológicas	93
III.2.1.3	Comparación de las variables indicadoras de salud	94
III.2.2	ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA DE DEMENCIA GLOBAL.....	95
III.2.2.1	Según el síntoma psicopatológico anhedonia basal	95
III.2.3	ANÁLISIS DE LAS TASAS DE INCIDENCIA DE DEMENCIA GLOBAL	95
III.2.3.1	Según el síntoma psicopatológico anhedonia basal	95
III.2.4	ANÁLISIS DE LAS CURVAS DE SUPERVIVENCIA	96
III.2.4.1	Según la presencia de anhedonia	96
III.2.5	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	97
III.2.5.1	Modelo univariado de regresión de Cox para el riesgo de Demencia global asociado a la condición anhedonia	97
III.2.5.2	Modelo multivariado de regresión de Cox para el riesgo de Demencia global asociado a la condición anhedonia	98
III.3	ESTUDIO DESCRIPTIVO EN EL ESTUDIO DE BASE PARA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.....	99
III.3.1	SEGÚN EL SÍNTOMA PSICOPATOLÓGICO ANHEDONIA y LA EA INCIDENTE	99
III.3.1.1	Comparación de las características sociodemográficas	99
III.3.1.2	Comparación de las variables psicopatológicas	99
III.3.1.3	Comparación de los variables indicadoras de salud	100
III.3.2	ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	101
III.3.2.1	SEGÚN EL SÍNTOMA PSICOPATOLÓGICO ANHEDONIA BASAL	101
III.3.3	ANÁLISIS DE LAS TASAS DE INCIDENCIA DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	101
III.3.3.1	Según el síntoma psicopatológico anhedonia basal	101
III.3.4	ANÁLISIS DE LAS CURVAS DE SUPERVIVENCIA	102
III.3.4.1	Según la presencia de anhedonia	102
III.3.5	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	104
III.3.5.1	Modelo univariado de regresión de Cox para el riesgo de Enfermedad de Alzheimer asociado a la condición anhedonia.....	104

III.3.5.2	Modelo multivariado de regresión de Cox para el riesgo de Enfermedad de Alzheimer asociado a la condición anhedonia.....	104
III.4	ESTUDIO DESCRIPTIVO EN EL ESTUDIO DE BASE PARA DEMENCIA VASCULAR	106
III.4.1	SEGÚN EL SÍNTOMA PSICOPATOLÓGICO ANHEDONIA y DEMENCIA VASCULAR	106
III.4.1.1	Comparación de las características sociodemográficas	106
III.4.1.2	Comparación de las variables psicopatológicas	106
III.4.1.3	Comparación de las variables indicadoras de salud	107
III.4.2	ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA DE DEMENCIA VASCULAR	108
III.4.2.1	Según el síntoma psicopatológico anhedonia basal	108
III.4.3	ANÁLISIS DE LAS TASAS DE INCIDENCIA DE DEMENCIA VASCULAR	108
III.4.3.1	Según el síntoma psicopatológico anhedonia basal	108
III.4.4	ANÁLISIS DE LAS CURVAS DE SUPERVIVENCIA	109
III.4.4.1	Según la presencia de anhedonia	109
III.4.5	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	110
III.4.5.1	Modelo univariado de regresión de Cox para el riesgo de Demencia vascular asociado a la condición anhedonia.....	110
III.4.5.2	Modelo multivariado de regresión de Cox para el riesgo de Demencia vascular asociado a la condición anhedonia.....	111
IV	DISCUSIÓN	113
IV.1	DE LA METODOLOGÍA: MUESTRA Y DISEÑO.....	115
IV.1.1	DE LAS MUESTRAS	115
IV.1.2	DE LAS TASAS DE RESPUESTA	115
IV.1.3	SESGO DE INFORMACIÓN	116
IV.1.4	INSTRUMENTOS UTILIZADOS.....	117
IV.1.5	LIMITACIONES DEL DISEÑO DEL ESTUDIO	117
IV.1.6	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	119
IV.2	DE LOS RESULTADOS.....	120
IV.2.1	DEL ESTUDIO DESCRIPTIVO.....	120
IV.2.1.1	DE LA ANHEDONIA	120
IV.2.1.1.1	Distribución de la edad	122
IV.2.1.1.2	Distribución del sexo.....	123
IV.2.1.1.3	Distribución del nivel educativo.....	123
IV.2.1.1.4	Distribución del estado civil y tipo de convivencia	124

IV.2.1.1.5 Distribución de los indicadores de salud	125
IV.2.1.1.6 Distribución del rendimiento cognoscitivo	126
IV.2.1.1.7 Distribución de la funcionalidad	127
IV.2.1.1.8 Distribución de la depresión	127
IV.2.1.2 DE LAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS, PSICOPATOLÓGICAS Y DE SALUD EN FUNCIÓN DE LA DEMENCIA GLOBAL INCIDENTE, LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y LA DEMENCIA VASCULAR.....	128
IV.2.1.2.1 Distribución de la edad	128
IV.2.1.2.2 Distribución del sexo	128
IV.2.1.2.3 Distribución del nivel educativo.....	129
IV.2.1.2.4 Distribución del estado civil y tipo de convivencia	130
IV.2.1.2.5 Distribución de indicadores de salud	131
IV.2.1.2.6 Distribución del rendimiento cognoscitivo	134
IV.2.1.2.7 Distribución de la funcionalidad diaria	135
IV.2.1.2.8 Distribución de la depresión y la anhedonia.....	136
IV.2.2 DEL ANÁLISIS DE INCIDENCIA.....	138
IV.2.2.1 Del análisis de incidencia de Demencia global incidente según el síntoma psicopatológico anhedonia	138
IV.2.2.2 Del análisis de incidencia de Enfermedad de Alzheimer según el síntoma psicopatológico anhedonia	139
IV.2.2.3 Del análisis de incidencia de Demencia vascular según el síntoma psicopatológico anhedonia	140
IV.2.3 DEL ANÁLISIS DE LAS TASAS DE INCIDENCIA	140
IV.2.3.1 Del análisis de las tasas de incidencia de Demencia global incidente según el síntoma psicopatológico anhedonia	140
IV.2.3.2 Del análisis de las tasas de incidencia de Enfermedad de Alzheimer según el síntoma psicopatológico anhedonia.....	141
IV.2.3.4 Del análisis de las tasas de incidencia de Demencia vascular según el síntoma psicopatológico anhedonia	141
IV.2.4 DEL ANÁLISIS DE LAS CURVAS DE SUPERVIVENCIA	142
IV.2.4.1 Del análisis de las curvas de supervivencia para la condición Demencia global incidente según la presencia de anhedonia.....	142
IV.2.4.2 Del análisis de las curvas de supervivencia para la condición Enfermedad de Alzheimer incidente según la presencia de anhedonia	143
IV.2.4.3 Del análisis de las curvas de supervivencia para la condición Demencia vascular incidente según la presencia de anhedonia	144
IV.2.5 DEL ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	144

IV.2.5.1	Según el modelo univariado de regresión de Cox para el riesgo de Demencia global incidente asociado a la condición anhedonia	144
IV.2.5.2	Según el modelo multivariado de regresión de Cox para el riesgo de Demencia global incidente asociado a la condición anhedonia	145
IV.2.5.3	Según el modelo univariado de regresión de Cox para el riesgo de Enfermedad de Alzheimer asociado a la condición anhedonia.....	145
IV.2.5.4	Según el modelo multivariado de regresión de Cox para el riesgo de Enfermedad de Alzheimer asociado a la condición anhedonia.....	146
IV.2.5.5	Según el modelo univariado de regresión de Cox para el riesgo de Demencia vascular asociado a la condición anhedonia	147
IV.2.5.6	Según el modelo multivariado de regresión de Cox para el riesgo de Demencia vascular asociado a la condición anhedonia	148
V	CONCLUSIONES	149
VI	BIBLIOGRAFÍA.....	155
VII	ANEXOS	177

I INTRODUCCIÓN

I.1 ENVEJECIMIENTO POBLACIONAL

I.1.1 CONCEPTUALIZACIÓN

Resulta necesario comenzar describiendo el papel y la conceptualización histórica del término *vejez* para poder comprender la situación de este grupo etario que cada vez es más numeroso en la sociedad contemporánea debido al incremento de la esperanza de vida.

Inicialmente este concepto se enmarcaba dentro de una cultura ágrafa y gerontocrática, en el contexto de admiración y respeto hacia su población anciana, considerada como sabia dada su experiencia vital, que desempeñaba las tareas más importantes, y revestía un papel fundamental en la supervivencia y desarrollo global del resto de los ciudadanos (1).

Progresivamente, se ha ido relegando al anciano hacia un papel secundario, resultando en un grupo silenciado y no escuchado especialmente tras su jubilación del plano laboral impresionando de encontrarnos inmersos en una sociedad gerontofóbica (1,2) marcada por la discriminación por su edad (ageísmo) (3). Todo ello puede conllevar un incremento en el nivel de sufrimiento de este grupo de personas y a interpretar como propios del envejecimiento aspectos clínicos que claramente se desvían del mismo, como podría ser la aparición de ideas tanáticas y autolíticas junto con el consecuente riesgo de paso al acto aún en ausencia de que esta sintomatología conlleve la configuración de un auténtico Trastorno mental, acarreando una reducción significativa de la calidad de vida y una mayor morbimortalidad con la aparición de pluripatología tanto somática como psíquica (4) que resultaría evitable haciendo explícito este tipo de actitud, comportamiento y estigma social.

Además, esta percepción social podría resultar modificable con la implementación de medidas educativas y promoviendo un mayor contacto intergeneracional, no solo con los adultos jóvenes (2,5) sino también con los profesionales que atienden a personas mayores (6), haciendo hincapié en la importancia de la protección de los derechos humanos de este grupo poblacional (3) que se encuentra en una posición de mayor vulnerabilidad.

No existe un criterio temporal estanco y rígido sobre el que señalar la edad cronológica a partir de la cual una persona puede considerarse anciana, siendo más adecuado utilizar una perspectiva amplia, dinámica y pragmática que permita la interrelación de diversas variables situacionales, vivenciales y de funcionamiento, ya que resulta más útil a la hora de abordar el continuo de fortaleza-fragilidad.

Es cierto que en ocasiones se utiliza como criterio relativo los 65 años de edad coincidiendo con la edad de jubilación debido a efectos administrativos y/o con el objetivo de la realización de estudios epidemiológicos en torno a esta temática.

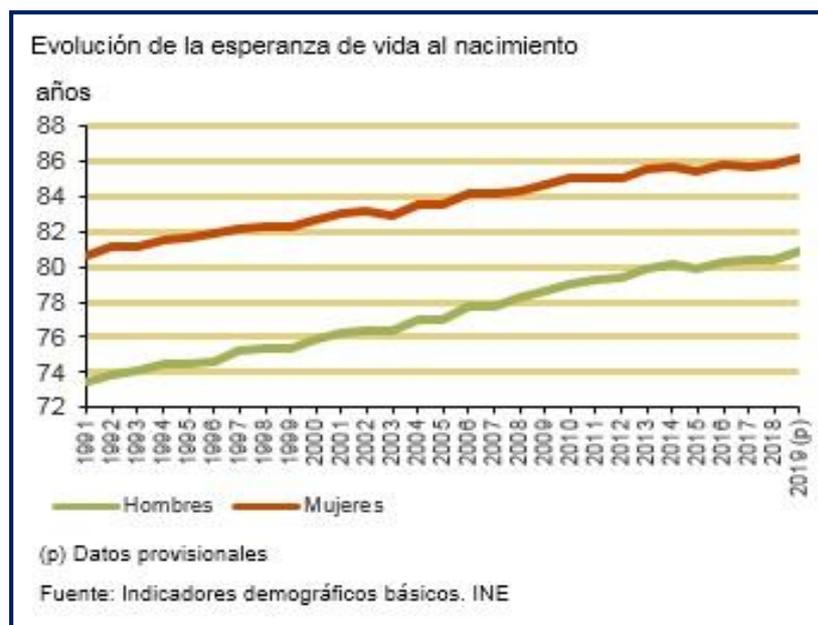
Resulta evidente que hay una clara heterogeneidad entre los múltiples grupos de edad a partir de los 65 años y sus vicisitudes, resultando en un número aproximado de 727 millones en todo el mundo (7). Es por ello que conforman una población diversa que conlleva una muy elevada complejidad asistencial y que cada vez es más longeva.

Se prevé que en las próximas tres décadas, el número de personas mayores va a ser de más dos veces el actual, con cifras en torno a 1,500 millones en el año 2050 (7). Además, la OMS introduce el concepto de “cuarta edad” para referirse a aquellas personas mayores de 85 años.

La esperanza de vida es entendida como un índice de desarrollo de la población que refleja el nivel de salud, el socio-económico y sanitario de una localización en particular. El Instituto Nacional de Estadística (INE) define este constructo como el promedio de número de años esperados que vive una persona disfrutando de buena salud (en ausencia de limitaciones funcionales o de discapacidad) (8).

Según el INE, la esperanza de vida por sexo para aquellos nacidos en 1989 es de 73.47 años para los hombres y de 80.45 para las mujeres. Este índice va incrementándose progresivamente y se mantiene constante a favor de las mujeres, siendo en el año 1999 de 75.43 años para los hombres y de 82.32 para las mujeres. En 2009 resulta de 78.62 años para los hombres y de 84.65 para las mujeres y, para los nacidos en la siguiente década (2019), alcanza cifras de 80.86 años para los hombres y de 86.22 para las mujeres (FIGURA I.1.1) (9).

FIGURA I.1.1. Evolución de la esperanza de vida al nacimiento según sexo (9).



En lo referente a la proporción de personas mayores de 65 años en el año 2020 por provincia de España, en Zaragoza había un porcentaje de casi el 21.50% de la población total, cifra que se encuentra por encima del 19.20% correspondiente al total nacional (8).

I.1.2 EL PROCESO DE ENVEJECIMIENTO

El proceso de senescencia es contemplado por algunos autores como una enfermedad desde un paradigma puramente biologicista (10). Incluso la décimo primera edición de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-11) incluye el Código “MG2A Vejez” dentro del epígrafe “Síntomas, signos o resultados clínicos anormales no clasificados en otra parte”, como un síntoma inexorable al ser humano (11).

No obstante, consideramos que hay procesos fisiológicos propios del envejecimiento y que pueden ser contemplados desde una perspectiva saludable y activa, y que no implican la inevitabilidad de diversas noxas conforme avanza la edad, ni tampoco la certidumbre de la dependencia para las actividades de la vida diaria conforme el paso del tiempo per sé.

Con todo ello, el envejecimiento también es considerado como un proceso natural, multifactorial e innato presente durante todo el ciclo vital del individuo cuya definición se delimita y acota en función de la cultura de cada sociedad (12).

La OMS lo define como un proceso fisiológico con inicio desde la concepción, que ocasiona cambios en las características de las especies. Bajo esta definición es donde se situaría el anciano sano y el concepto de envejecimiento saludable junto con las intervenciones que se componen de múltiples factores y requieren de un abordaje multi e interdisciplinar, aplicadas sobre el estilo de vida y la promoción y mantenimiento de hábitos que fortalezcan y mejoren su salud global (mejoría de enfermedades crónicas y su manejo, hábitos dietéticos y medidas higiénicas, educación sanitaria y motivacional, ejercicio físico con la consecuente reducción de caídas y mejora de la masa muscular, un soporte psicosocial efectivo y seguro, el fortalecimiento de la reserva cognitiva, la salud mental, etc.) (13).

La tipología de la persona mayor es amplia e incluiría al anciano sano, al anciano pre-frágil (vulnerable), al frágil (de alto riesgo) y por último al gran dependiente (geriátrico al final de su vida).

El Síndrome de Fragilidad en el anciano es diferenciable del envejecimiento y no debe ser equiparado a dicho fenómeno fisiológico. Este síndrome es entendido como un estado de mayor vulnerabilidad frente a factores estresantes y tiene un carácter acumulativo, con un agotamiento de la reserva funcional, siendo un importante predictor de morbimortalidad (14). En la práctica clínica, se utilizan los criterios de fragilidad de Fried (15) para su detección, e incluyen la pérdida de peso no intencionada de más de 4.5 kg en el último año, la debilidad muscular, la baja resistencia-cansancio, la lentitud de la marcha y el nivel bajo de actividad física. Se categoriza como anciano con fragilidad aquel que presenta tres o más de los criterios expuestos y como anciano con pre-fragilidad si cumple uno o dos de ellos (15).

El paciente mayor geriátrico sería aquel con una mayor pluripatología física y mental, polifarmacia, con menor capacidad funcional, mayor dependencia y discapacidad con una menor potencialidad en la reversibilidad en los procesos psico y fisiopatológicos sobre los que puede haber una mayor iatrogenia y en el que la presentación de las diversas entidades clínicas pueden ser de perfil atípico (16).

I.1.2.1 Aspectos biológicos

El envejecimiento acarrea un deterioro progresivo general manifestado por una mayor susceptibilidad a determinados procesos patogénicos que afectan a la edad biológica del individuo (17). Esta reducción de la reserva funcional es debida a diversos aspectos biomoleculares complejos del envejecimiento modulados por la genética, la epigenética y los factores ambientales y del estilo de vida (18). Entre estos mecanismos, señalamos el papel de las alteraciones mitocondriales (mutaciones en el genoma mitocondrial mtDNA) (19), la disregulación de la capacidad de reparar y regenerar los tejidos dañados a través de las células madre derivadas de vesículas extracelulares (SCEV) (17) y los MicroRNAs (miRNAs) (20).

También, el estrés oxidativo ocasiona un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno y conlleva la disminución de las reservas antioxidantes (21,22). El acortamiento de la longitud de los telómeros (23,24) contribuye a la inmunosenescencia y se relaciona con un riesgo incrementado de procesos neoplásicos y cardiovasculares (entre otros), pudiendo ser el ejercicio físico un factor protector (25,26). Además, se produce la alteración de la homeostasis de las proteínas celulares (la pérdida del factor regulador de la proteostasis) (27,28) y el incremento de citocinas pro-inflamatorias (como la IL-1 β , TNF- α , TGF- β , etc.) (18).

Estos procesos implicarían un estado inflamación crónica sistémica denominado como “inflamm-aging” (29), y la disregulación neuroendocrina y del sistema inmune con la aparición de múltiples manifestaciones clínicas (sarcopenia, osteoporosis, fragilidad, lentitud de la marcha, declive de la reserva cognitiva, enfermedades cerebro y cardiovasculares, neoplásicas, depresión...) (30) derivadas de la alteración de diversos órganos y sistemas.

Por todo ello, se produce un incremento de la morbimortalidad a través de la aceleración de la edad biológica.

I.1.2.2 Aspectos psicosociales

Los aspectos psicosociales son indisolubles de los biológicos y están en continua interacción (31,32). Con el paso del tiempo, puede haber cambios sociodemográficos y ambientales así como del estilo de vida general y de la red de apoyo social a los que se debe atender en su conjunto (33).

En el marco del envejecimiento cerebral, diversos autores describen y detallan el concepto de reserva cognitiva y la sitúan como un factor protector frente a la neurodegeneración. Esta hipótesis se basa en una mayor densidad sináptica y mejor eficacia cognitiva en relación a la riqueza educativa y/o al área ocupacional (34), con el consecuente mantenimiento de la estimulación cerebral a lo largo del tiempo y la mejora en el rendimiento ejecutivo con modificaciones en la neuroplasticidad cerebral (35) que puede ser modulada por el entorno ambiental (36).

Además, el fortalecimiento de las relaciones interpersonales mediante una vida social activa y de calidad que dote de significancia vital al anciano, tiene un impacto positivo en su estado funcional, siendo un factor esencial en aras de un envejecimiento saludable.

En contraposición, el aislamiento social y el sentimiento de soledad impactan en la funcionalidad diaria e incluso en la esfera afectiva, suponiendo un mayor grado de dependencia y discapacidad, que aquellos con un apoyo psicosocial que resulte efectivo (37).

I.2 LA ANHEDONIA

I.2.1 APROXIMACIÓN FILOSÓFICA

Desde una perspectiva evolucionista, sabemos que el placer es uno de los motores para la acción fundamental para la supervivencia de las especies, que además cumple otras funciones tales como la adaptativa, social, motivacional, la toma de decisiones, el aprendizaje, permite la apertura a nuevas experiencias, la activación conductual, etc.

Las pasiones no gustaron mucho en general a los filósofos griegos dada su contraposición con la razón (38). El concepto de anhedonia puede resultar dependiente de la formalización del placer como constructo que se remonta a Aristóteles, considerándolo como un estado y como el polo opuesto al dolor. Bajo una perspectiva psicosomática del ser humano, el placer acompaña a la actividad perfecta, no es únicamente sensible-corporal, sino que puede darse al margen de la materialidad, como un sentir “anímico” que es importante educarlo moralmente (39,40).

Durante el reinado de Alejandro Magno y el Imperio romano, con la posterior crisis en la polis (38), encontramos la filosofía de las Escuelas Helenísticas donde impera inicialmente el estoicismo de la mano de Zenón de Citio, quien despliega un modelo de vida con eje principal en la supresión de las pasiones del ser humano anteponiendo la razón, concepto que denomina como apatía, negando la existencia de un impulso universal hacia el placer, en aras de alcanzar la felicidad por la evitación y rechazo de lo dañino, viviendo una vida de forma ascética (41).

Posteriormente, nace una nueva corriente filosófica de la mano de Epicuro de Samos denominada Epicureísmo. Se contrapone en algunos puntos al estoicismo ya que no se busca la abstinencia para la tranquilidad del alma, sino que se contempla la naturaleza del placer y su ausencia (42), postulando una teoría sobre su búsqueda para alcanzar un estado mental de ataraxia (de reflexión y tranquilidad anímica o felicidad). Para ello, fundamenta su crítica moral en la tesis de la mortalidad para liberarse del miedo a la muerte y al castigo, satisfacer los deseos y necesidades básicas y cultivar la amistad a través de la experimentación profunda del momento presente (43).

I.2.2 CONCEPTUALIZACIÓN HISTÓRICA

Para comenzar la perspectiva histórica y la evolución de este constructo, hemos de contemplar que la anhedonia ha sido enmarcada en sus inicios como una manifestación en el seno de la esquizofrenia o bien en lo referente al estado afectivo depresivo (melancolía).

En 1970 se intenta realizar una definición operativa del constructo anhedonia, sugiriendo que debería conceptualizarse como un conjunto de rasgos interconectados en alguna medida, en lugar de entenderla como una variable unitaria. Así, su reflejo podría descomponerse en el interés por actividades lúdicas y recreativas, la pasión por el disfrute en general, el entusiasmo por la vida y la jovialidad, entre otros aspectos motivacionales del placer y del comportamiento (44).

Sándor Radó hipotetiza sobre la predisposición genética heredada que conllevaría una mayor vulnerabilidad para el desarrollo de la esquizofrenia. Desde un análisis fenomenológico, señala que la anhedonia es la incapacidad para experimentar el placer entendido como “un bloqueo del refuerzo de la recompensa proveniente de estímulos previamente reforzantes” (45). Considera que se trata de un déficit que conduce a síntomas esquizofrenotípicos (disminución del poder motivacional del bienestar o del placer, del deseo, del amor, de la felicidad, del orgullo, del afecto...) (44), lo que conduciría a un embotamiento afectivo y a una incapacidad para la realización de actividades consideradas relevantes para el individuo dada su escala de valores. Esto puede ser objetivado desde el plano conductual con la aparición de un retraimiento y aislamiento social.

Paul Meehl (1962), señala la anhedonia como un factor etiopatogénico principal para el desarrollo de la esquizofrenia en sujetos esquizotípicos. Este concepto lo define como esquizotaxia (se trataría de un defecto en la integración neuronal) (44,46). Esta Teoría sobre la esquizofrenia de Meehl es posteriormente modificada por su autor, distinguiendo dentro de la capacidad hedónica dos tipos de hipohedonia. La hipohedonia primaria es el resultante del componente hereditario de la alteración del placer y la secundaria es la derivada del propio desarrollo esquizotípico (46).

La melancolía es entendida como un problema clínico, nosográfico, filosófico, artístico y cultural (47). Algunos autores plantean interrogantes acerca de la definición de esta entidad nosológica desconociendo si se trata de una entidad categorial, si representa un tipo de

depresión grave dentro de un espectro clínico amplio desde la concepción de un modelo dimensional, o bien ambas o ninguna de estas opciones son posibles (48).

Situamos la primera referencia clínica en el libro “Las epidemias” de Hipócrates que asoció la melancolía con la alteración de uno de los cuatro humores (la bilis negra) (49). Múltiples son los autores asociados a este concepto como Aristóteles, Sófocles, William Cullen, Joseph Guislain, Daniel Tuke, Griesinger, Sankey, Maudsley, Freud, Kraepelin, Schneider... (49,50).

Philippe Pinel en 1801 define la melancolía como un “delirium exclusivamente sobre un tema [...], que a veces conlleva una repulsión invencible hacia la vida...”. Posteriormente, Like Cullen hace hincapié en la disfunción intelectual “locura parcial” que padecen estas personas y William Rowley introduce el término “alienación de la mente y desesperación” sobre la definición previa (50). Aunque esta entidad clínica se asocia a un profundo estado de tristeza y angustia, Maurice Roubaud-Luce describe que en ocasiones puede acompañarse de alegría o excitación desmesurada sin un claro motivo aparente (50).

El Psiquiatra Jean-Étienne D. Esquirol fue discípulo de Pinel y describió en su obra principal “Des maladies mentales considèrées sous les rapports medical, hygiénique et médico-legal” en 1838 a un paciente con “lipemanía” haciendo alusión a la melancolía como “insensibilidad física a las sensaciones” y como una “sensación concentrada en un único objeto, que parece haber abandonado todos los órganos; el cuerpo permanece impasible a cualquier impresión” (45,51).

El término anhedonia fue acuñado por primera vez en la bibliografía científica por Théodule Ribot, a lo largo del siglo XIX (1897) (52) como equivalente en cierta medida con la falta de placer, “insensibilidad para el placer” (44), mostrando su desacuerdo frente a la perspectiva simplista que reduce el placer a una sensación antagónica al dolor y apoyando una aproximación más compleja consistente en un estado interno de consciencia agradable acompañado de una condición externa fisiológica (45).

I.2.3 ANHEDONIA DENTRO DE LA SINTOMATOLOGÍA NEGATIVA

Los trastornos del espectro psicótico son entendidos de manera general como aquellos en los que el juicio de la realidad se encuentra comprometido o mermado, no siendo éste un

síntoma patognomónico ya que puede verse reducido también ante otras condiciones clínicas (53).

La entidad más prototípica es la esquizofrenia y fue descrita por primera vez por Emil Kraepelin como demencia precoz (“dementia praecox”) (54,55), que después Eugen Bleuler en 1908, denominó esquizofrenia que del griego significa “escisión de la mente” (53,56).

La prevalencia global de esta entidad compleja se sitúa en torno al 1% de los adultos (56) y requiere de una aproximación para su entendimiento a través de una clasificación de la sintomatología en los siguientes subgrupos: clínica positiva (alucinaciones, ideas delirantes, desorganización conductual y del pensamiento) (57), cognitiva (función ejecutiva, atención, memoria) (58), emocional y afectiva y negativa (anhedonia, apatía, abulia, ambivalencia, repliegue social, embotamiento afectivo, alogia...) (59).

Kurt Schneider (1958) influyó enormemente en la sintomatología positiva, describiendo los síntomas de primer rango como fenómenos irreductibles (audición de voces, robo del pensamiento, influencia corporal, percepción delirante, difusión del pensamiento...), dejando de lado los síntomas negativos y los cognitivos (60).

Los síntomas negativos están relacionados con la pérdida de determinadas funciones neurológicas, en contraposición con los síntomas positivos que surgen como consecuencia de un “exceso de actividad”. Esta primera distinción se debe a Reynolds en 1858, siendo los síntomas negativos los relacionados primariamente con la fisiopatología del trastorno (61).

Clérambault (1942) relaciona los procesos negativos con la presencia de déficits o fenómenos inhibitorios (61,62). No obstante, fueron los trabajos de Crow y Nancy Andreasen, los que impulsaron la investigación sobre los síntomas negativos (59,62–64).

Crow distingue entre un Síndrome tipo I, de mejor pronóstico que aparece en un episodio psicótico agudo en contexto de esquizofrenia consistente en síntomas positivos cuyo proceso patológico responsable es un incremento en los receptores dopaminérgicos y un Síndrome tipo II, de pronóstico nefasto con síntomas negativos en primer plano (embotamiento afectivo, empobrecimiento del lenguaje, disminución de la voluntad, anhedonia, retraimiento social, etc.) que resulta más evidente encontrarlo en la esquizofrenia en una etapa residual y que es debido a cambios estructurales cerebrales y a la muerte neuronal (63).

El grupo de William Carpenter en 1988, clasifica los síntomas negativos en “primarios” y “secundarios”. Profundiza en los síntomas negativos “primarios” entendidos como la expresión directa del proceso físico y psicopatológico y los diferencia de los síntomas “secundarios” los cuales corresponderían con la consecuencia del tratamiento psicofarmacológico administrado, la falta de estímulos y apoyos socioafectivos o la institucionalización o bien ser el resultado de otra estirpe de síntomas. Además, describe e identifica formas “deficitarias” y “no deficitarias” de esquizofrenia (65).

El “Síndrome deficitario” (62,66) es definido como aquellos síntomas negativos primarios y duraderos, que no se explican completamente por la presencia de depresión o ansiedad, el efecto de una sustancia tóxica o la privación ambiental y que se encuentran presentes más de doce meses durante los periodos de estabilidad psicopatológica y/o durante la recuperación de una descompensación psicótica aguda (65). Este síndrome se encuentra presente entre el 15 y el 30% de las personas con esquizofrenia (62,65,66).

Los síntomas negativos han sido conceptualizados como cinco entidades únicas que incluyen el afecto aplanado, la alogia, la anhedonia, la abulia y la asociabilidad (67) para poder adentrarse en la complejidad de la estructura latente de estos síntomas (68). Suelen ser refractarios o tener una respuesta parcial al tratamiento neuroléptico (68,69), aparecen de manera temprana en el curso de la enfermedad e incluso en etapas prodrómicas, cursando de manera más larvada, silenciosa, subaguda y discapacitante empeorando el pronóstico clínico, en comparación con los síntomas positivos que se manifiestan de una manera más llamativa y se encuentran impregnados del valor de enfermedad que les dota la cultura. Por ello, la clínica negativa acarrea un impacto aversivo sobre la funcionalidad previa, supone una disminución de la calidad de vida (70) y una tórpida evolución independientemente de la gravedad de la semiología positiva (71).

El concepto de anhedonia como síntoma negativo no cognoscitivo fue entendido por Kraepelin y Bleuler como un deterioro en la vida emocional siendo nuclear en la esquizofrenia. Kraepelin describe a estas personas con el mencionado “déficit afectivo/interpersonal” como “sin sentimientos humanos” para los que “nada importa, todo es lo mismo” y en los que “su corazón no está en lo que ellos dicen” (45).

Dentro de la diversidad de síntomas entre los denominados negativos, la anhedonia anticipatoria (72) es una de las manifestaciones clínicas que conlleva un mayor grado de deterioro funcional del individuo (62) y la consecuente reducción de actividades dirigidas a

metas valiosas. De esta forma, el pronóstico a medio y largo plazo se ve agravado siendo fundamental su identificación, evaluación e intervención clínica precoz.

I.2.4 ANHEDONIA DENTRO DE LA SINTOMATOLOGÍA AFECTIVA

La depresión es un fenómeno heterogéneo (73,74) y frecuente que ha aumentado en la última década, afectando a más de 300 millones de personas en todo el mundo, siendo la principal causa mundial de discapacidad (75). A pesar de ello, en algunas ocasiones resulta desapercibida y no correctamente tratada (76) pudiendo llevar al suicidio (77).

Algunos autores como Klein (1974) (78), describen un fenotipo diferente de depresión denominada endogenomorfa o melancólica con características diferentes a aquella de etiología reactiva a estresores vitales. Destaca la conceptualización de la anhedonia como síntoma biológico y explica este fenómeno como un fracaso de los mecanismos de la obtención y experimentación de placer o como la incapacidad para la anticipación de éste, lo que conlleva una falta de interés por el entorno e incapacita para el disfrute de las actividades normalmente deseadas.

Como mecanismo patogénico subyacente se apunta hacia una desorganización funcional de los “centros cerebrales del placer” junto con una desinhibición del hipotético centro de la evaluación del dolor (42,78,79).

El síndrome depresivo puede encontrarse no solo en diversos trastornos mentales y del comportamiento (trastornos de la conducta alimentaria, trastornos del espectro psicótico, trastornos por consumo de sustancias y abstinencia, trastorno por angustia...) sino también en otras entidades de etiología orgánica (infarto agudo de miocardio, enfermedades neurodegenerativas, obesidad, etc.) pudiendo existir mecanismos psicopatológicos subyacentes distintos (80).

Además, la depresión podría clasificarse desde un enfoque dimensional dentro de un continuum donde encontraríamos por un lado, aquella clínica de estirpe neurótica y de intensidad leve y encronizada, más relacionada con rasgos vulnerables previos de la personalidad del Cluster C (evitativo, dependiente, anancástico) y, por otro lado, aquella que alcanza rango delirante y que puede observarse en el marco del espectro bipolar o esquizoafectivo (existencia de un episodio actual depresivo/mixto). En estos casos, el abordaje terapéutico sería muy diferente, aunque la psicoterapia podría aliviar el nivel de sufrimiento

solo se consideraría de elección, por encima de lo exclusivamente psicofarmacológico, en el primer caso.

Distinguir entre una depresión de tipo melancólico (de naturaleza biológica, endógena, con carga genética familiar) de la no melancólica (reactiva, más psicológica, ambiental) es importante dentro de la nosología y permite la diferenciación de los diversos trastornos depresivos, la evolución clínica y su patogénesis permitiendo un adecuado enfoque que incluya la orientación terapéutica individualizada a cada persona y sus circunstancias vitales (81).

La depresión melancólica surge habitualmente sin un factor precipitante, sobre una personalidad previa sin desviación de los parámetros estadísticos de la normalidad con un adecuado ajuste premórbido, suele ser de intensidad más grave especialmente si se objetivan ideas sobrevaloradas o delirantes cuya temática habitual suele ser de ruina o de culpa que impactan en su estado holotímico basal. Además, tiene una mejor respuesta frente al tratamiento psicofarmacológico y a la Terapia Electro-Convulsiva (TEC) (82) que aquellas reactivas a variables psicosociales.

La depresión en ocasiones tiene otra cualidad que la hace distintiva y que está relacionada con la incapacidad para experimentar placer independientemente de la experiencia (anhedonia) (83). La capacidad hedónica puede haberse perdido de manera total. Este fenómeno es más frecuentemente observado en depresiones endógenas, sin poder reaccionar frente a estímulos agradables (anhedonia consumatoria) ni anticipar aquellas actividades que resultaban placenteras previamente (anhedonia anticipatoria). En las depresiones reactivas suele conservarse el tono hedónico de manera parcial pudiendo reaccionar adecuadamente frente a estímulos positivos del contexto.

Otros síntomas distintivos categorizados como biológicos o endógenos que comparten cierto patrón de homogeneidad son la agitación, el enlentecimiento o retardo psicomotor debido a déficits funcionales en el córtex prefrontal y a alteraciones en la neurotransmisión dopaminérgica (84). Las alteraciones cronobiológicas entre las que destaca la disregulación del ciclo nictameral con insomnio terminal o despertar precoz (85) y la mejoría vespertina del humor que sigue una variabilidad diurna en relación a la secreción desde el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal de esteroides (fundamentalmente de cortisol) (86–89). La hiporexia o la anorexia con pérdida ponderal de más de 5 kg en 6 meses o que supere el 5% del peso corporal en un mes no atribuible a factores voluntarios (90) y la disminución o la ausencia de la reactividad emocional (91).

I.2.5 LA ANHEDONIA EN INTERRELACIÓN CON LOS SÍNTOMAS NEGATIVOS Y LOS AFECTIVOS

Hay que señalar que normalmente la anhedonia como síntoma afectivo es más fácilmente referida por el individuo, mientras que cuando aparece como síntoma negativo suele ser objetivada por el clínico (67), siendo necesario interpretar si la clínica afectiva aparece de manera primaria o secundaria a la psicótica y viceversa, incluyendo la anamnesis clínica y el examen mental previo a la aparición del síntoma que incluya la exploración del estado anímico a lo largo del tiempo.

La anhedonia consumatoria es derivada del deseo y de lo agradable de participar en un acto que resulta atractivo. Podría encontrarse dentro del factor “apertura a la experiencia” que sería más propio de un episodio depresivo (62).

Sin embargo, la anhedonia anticipatoria puede estar dentro de un dominio “déficit de motivación (92) y de la conducta dirigida a meta” y está más relacionada con la esquizofrenia (62,72) aunque no es exclusiva de ésta. Esto conlleva que las personas con esquizofrenia tengan dificultades para anticipar que las experiencias futuras serán placenteras impactando en su esfera social y familiar (69). Sin embargo, cuando estos sujetos se encuentran frente a la actividad que resulta grata, suelen preservar una adecuada capacidad hedónica consumatoria (72).

No obstante, el análisis de estos dos componentes permite una mejor identificación y delimitación del constructo de estudio facilitando la intervención y su monitorización de manera longitudinal a lo largo del seguimiento clínico.

Los síntomas negativos a veces se clasifican atendiendo a dos dominios, uno de ellos relativo a lo experiencial que incluye la abulia, la anhedonia y el aislamiento social y el otro en torno a la expresividad, que contiene la alogia y el embotamiento afectivo (92).

En un episodio depresivo también pueden aparecer síntomas similares a aquellos definidos como negativos experienciales, existiendo un solapamiento fenomenológico desde una aproximación específica sintomática (67). Por ello, no resulta sencillo marcar los límites entre lo afectivo y la sintomatología negativa para la manifestación clínica anhedonia, encontrando que las causas de este constructo varían en función del momento vital y las circunstancias sociales en las que se encuentre la persona (93) que incluso podrían estar interrelacionados, lo que ha sido reportado en la bibliografía científica en personas con psicosis

no afectiva (67). En ocasiones podría aparecer este síntoma sin acompañarse de otro tipo de alteración en el patrón conductual, emocional o del pensamiento siendo importante, extrapolándolo a la clínica, la detección de la presión de sufrimiento existencial aun cuando la intensidad se situara por debajo del umbral clínico.

I.2.6 ESTADO ACTUAL DEL CONCEPTO Y DEFINICIÓN

La anhedonia puede ser enmarcada dentro del dominio “déficit de motivación - déficit de experiencias placenteras”, englobando una serie de procesos bien diferenciados que conducen a diversos patrones conductuales, interpretados como falta de placer en casi todas las actividades (42). Aunque la anhedonia se encuentra relacionada con déficits en el sistema de recompensa (94), no puede limitarse a la pérdida de la experimentación del placer, sino también incluye otros procesos en función de su gravedad tales como la ausencia de capacidad para anticipar y/o predecir recompensas, alteraciones en la valoración de la recompensa tras la consecución de una determinada meta, el establecimiento de una manera pragmática del grado de esfuerzo que requiere la tarea y la integración de todos estos subprocesos teniendo en cuenta el contexto y sus dificultades para mantener un adecuado nivel de motivación (42).

La CIE-11 incluye la anhedonia dentro del epígrafe “Síntomas, signos y resultados clínicos anormales relativos a la mente y el comportamiento” codificada como “MB24.Z Síntomas o signos relativos al estado anímico o afectivo”. Además, incluye dentro de “HA0Y Otras disfunciones sexuales especificadas” el término “anhedonia sexual”.

Este término ha ido evolucionando a lo largo del tiempo enfatizando la necesidad de una aproximación sintomática específica que permita describir y diferenciar el sustrato neural de lo psicosocial, con el objetivo de una precoz identificación y dotación de una mayor validez y fiabilidad como entidad unitaria de cada manifestación clínica.

La más amplia conceptualización actual entiende este síntoma como la “pérdida de interés o placer en todas o casi todas las actividades” recogida en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) de la American Psychiatric Association (95). No obstante, consideramos que es una definición simple frente a un constructo multifacético complejo en cuanto a su aproximación y comprensión. Probablemente la pérdida de interés en ciertas actividades se relacione más con la apatía cognitiva, social y conductual (96) que con la anhedonia, y tampoco se considera que en el interés hacia alguna actividad se encuentre implícito el disfrute a través de ello (97).

Una aproximación más amplia y reciente, incluye en la definición de anhedonia desde la alteración en el placer consumatorio, hasta un amplio espectro de déficits que limitan diversas funciones tales como la anticipación de recompensas, el acercamiento motivacional, el coste del esfuerzo, la valoración de la recompensa, las expectativas sobre su logro y consecución y el aprendizaje por asociación mediado por las señales de recompensa del entorno (98).

Por ello, la anhedonia no posee exclusivamente un componente psicobiológico (la experiencia del placer potencial y el interés futuro en una actividad deseada), sino también uno social que impulsa y refuerza positivamente la conducta estando ambos interconectados a lo largo de un proceso ejecutivo que incluye el procesamiento emocional de todo tipo de estímulos (99,100).

I.2.6.1 Clasificación de la anhedonia

La anhedonia puede diferenciarse entre dos subtipos diferentes atendiendo a un criterio temporal, encontrando un componente anticipatorio (100) entendido como la incapacidad para desear experiencias placenteras futuras y, otro componente consumatorio referido a la tendencia a no mantener un adecuado tono hedónico con actividades que resultaban disfrutables con anterioridad (72,99).

En función del tipo de estímulos ambientales y de acuerdo con Chapman (101), la anhedonia se clasifica en dos tipos, la anhedonia física y la social. La primera de ellas, hace referencia a experiencias sensoriales no sociales como la comida, lo háptico, lo olfatorio, etc. (99,102,103) que puede albergar en su definición a la anhedonia musical, entendida como la ausencia de elicitación de respuestas emocionales positivas al escuchar o sentir la música (104) y a la anhedonia sexual, en relación con el placer en el contacto sexual y la función orgásmica (105).

La segunda de ellas, hace referencia a la alteración del disfrute con las relaciones interpersonales con la posible y consecuente aparición de un repliegue social y abandono de las actividades lúdico-recreativas que requieran el establecimiento o el mantenimiento de un lazo relacional que en ocasiones puede resultar ambiguo y complejo (106).

Por último e incorporando la línea de base temporal, se puede distinguir entre anhedonia como estado (en un momento temporal determinado, medido de manera transversal), de la anhedonia como rasgo más asociada con la personalidad (como podría ser el

caso de aquellas personas con vulnerabilidad caracterial esquizoide u otros rasgos pertenecientes al Cluster A) (99).

I.2.6.2 Ubicación dentro de la nosología clínica

Por tanto, nos encontramos ante un constructo nuclear categorizado como un síntoma afectivo (“endogenomorfo” o de base biológica) y/o como síntoma negativo dentro del espectro psicótico. También puede aparecer como un rasgo de personalidad que podría predisponer para el desarrollo de un trastorno depresivo o del espectro psicótico especialmente en la configuración de un Trastorno de la personalidad, siendo más evidente dentro del Cluster A (como el Trastorno esquizoide o paranoide de la personalidad), del Cluster B (como el Trastorno límite de la personalidad) y del Cluster C (como en el Trastorno de la personalidad evitativa como un aspecto del dominio de rasgos de la personalidad de desapego) (107).

Sin embargo, esta manifestación clínica puede objetivarse en multitud de Trastornos mentales y del comportamiento (95) como en el Trastorno por consumo de estimulantes, opiáceos, tetrahidrocannabinol (THC) y, especialmente en la abstinencia junto con el ansia por el consumo o craving donde puede permanecer como un síntoma encronizado.

En personas con abuso crónico de THC se ha descrito la aparición de un Síndrome amotivacional que incluye el retraimiento social, la disminución del impulso, la indiferencia emocional, el distanciamiento con la realidad y alteraciones mnésicas y atencionales (108,109).

En abuso de alcohol y cocaína se ha descrito un Síndrome de Déficit de Recompensa que no es exclusivo de estas entidades pudiendo encontrarse en otros Síndromes neuropsiquiátricos incluyendo el Trastorno por estrés postraumático, la depresión o la esquizofrenia, los trastornos disruptivos y del control de impulsos, en personas con comportamientos compulsivos (110), etc., experimentando una pérdida paulatina de la reactividad emocional, del impulso y de los objetivos, un desapego hacia el mundo exterior, respuestas aplanadas frente a estímulos ambientales, la alteración en la capacidad hedónica anticipatoria y consumatoria y síntomas cognitivos (109).

En relación al consumo de opioides se ha descrito el Síndrome de neurotoxicidad inducido por estas sustancias por acúmulo de metabolitos tóxicos (111) y el Síndrome de abstinencia donde la presencia de anhedonia supone un factor de riesgo para la aparición de un episodio de recaída (112).

Además, puede hallarse en el contexto de las adicciones comportamentales como en el Trastorno por juego patológico correlacionándose con mayor psicopatología depresiva, ansiosa, atencional y sintomatología obsesivo-compulsiva (113).

En los Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA) como en el Trastorno por atracones, la anhedonia contribuye tanto al riesgo como al mantenimiento de esta entidad nosológica. Este síntoma es considerado como un factor pronóstico clave, resultando necesario continuar con el estudio de los procesos neurobiológicos de este déficit (114).

También puede aparecer en trastornos depresivos, siendo más notable en un episodio depresivo mayor con sintomatología melancólica y en Trastornos del espectro bipolar (115) siendo un factor de riesgo suicida (116). En Trastornos ansiosos y de angustia en los que a veces puede asociarse con síntomas de despersonalización y desrealización, y alteraciones nictamerales que conlleven una hipoexcitabilidad de las funciones superiores. La anhedonia es un síntoma central en el Trastorno de ansiedad generalizada que se asocia con una peor calidad de vida, mayores dificultades en el sueño, incremento de cogniciones disfuncionales vivenciadas con carácter egodistónico y una mayor sintomatología afectiva (117).

En Trastornos del neurodesarrollo como el Trastorno del espectro autista con la posible discapacidad intelectual acompañante en algunos casos. La reducción de la capacidad hedónica social se asocia con los rasgos autísticos (118), siendo un posible síntoma fenotípico transdiagnóstico que entra en disonancia con las conceptualizaciones clásicas del autismo como diagnóstico categorial (119).

No obstante, también puede encontrarse este síntoma en personas sin otro tipo de psicopatología acompañante o bien con patología orgánica. En las lesiones medulares puede encontrarse este constructo, lo cual ha sido probado en la bibliografía científica desde un modelo experimental animal, en el que se induce por compresión dicha lesión apareciendo clínica neuropsiquiátrica (fundamentalmente síntomas depresivo-ansiosos), señalando la hipótesis de la inflamación como mecanismo fisiopatológico subyacente debido a la alteración en la producción de citocinas pro y antiinflamatorias (120).

También puede objetivarse este síntoma en diversas hepatopatías como la encefalopatía hepática, encontrando correlación entre la anhedonia y la disminución de la energía psicofísica y la mayor afectación de varios dominios neurocognitivos evaluados mediante la *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score* (121).

En procesos neoplásicos como en el cáncer de próstata, predomina la anhedonia frente a la hipotimia, incluyendo la anhedonia sexual y social derivadas de una falta de disfrute en las actividades recreativas y en las concernientes al contacto interpersonal (122).

En el contexto de otras patologías orgánicas, el riesgo de desarrollar diabetes mellitus se ve incrementado en un 65% por la presencia de síntomas depresivos, siendo esta relación bidireccional (123). También en diversas entidades cardiovasculares, resulta relevante este síntoma. La presencia de anhedonia tras un infarto agudo de miocardio se asocia con un peor pronóstico y un mayor riesgo de complicaciones cardíacas a medio y largo plazo (124).

Dentro de los Trastornos neurocognitivos, se describe que en la Enfermedad de Parkinson se encuentra frecuentemente la anhedonia de tipo físico, debido a la disfunción dopaminérgica en el circuito subcortical frontotemporal (107). Además, en la Enfermedad de Alzheimer la manifestación clínica anhedonia puede suponer un factor de riesgo a estudio dentro de su patogénesis que puede aparecer incluso en etapas preclínicas (125–127).

1.2.6.3 Bases neurológicas y neuroquímicas

En lo referente a lo neuroanatómico, los síntomas negativos se encuentran en cierta medida relacionados con un estado de hipodopaminergia especialmente a nivel de la corteza prefrontal, en los que están implicados los receptores dopaminérgicos D1. Sin embargo, parece establecido que la dopamina no media la percepción del placer, sino que está relacionada con la predicción de la recompensa (anhedonia anticipatoria) y la motivación (128,129).

En la anhedonia anticipatoria las vías implicadas en dicha experimentación son las dopaminérgicas, procedentes del área tegmental ventral, proyectadas hacia el estriado ventral y sobre el núcleo accumbens, y posteriormente, desde la sustancia negra se dirige al estriado dorsal (130). La activación del estriado modula las experiencias del placer y de los comportamientos relacionados con el sistema de recompensa (131–133).

El núcleo ventral del estriado como el núcleo accumbens, está implicado en codificar lo hedónico de las experiencias y el error de predicción de la recompensa (134). La depleción de dopamina en el núcleo accumbens disminuye las conductas de búsqueda de recompensa que requieren mayor esfuerzo, de forma que la dopamina parece implicada en conductas que requieren un mayor nivel de motivación (135).

También hay que señalar que la amígdala forma parte de los circuitos relacionados con la recompensa y con la motivación (136). Así, se sabe que en los pacientes con esquizofrenia en los que existe, además, anhedonia, ésta se vincula con un nivel de activación más elevado en la estructura amigdalar (137).

El estriado dorsal compuesto por los núcleos caudado y putamen, está implicado en el aprendizaje relacionado con la recompensa. La activación del caudado es más fuerte cuando la recompensa es inesperada, especialmente cuando se cree que los resultados dependen de las propias acciones (138).

El putamen es una región implicada en la codificación de errores de predicción, que muestra una activación incrementada para recompensas inesperadas y efectos de supresión durante la omisión (134,139).

Además, a nivel estructural, se piensa que el córtex orbitofrontal determina el valor de una posible recompensa (“percepción hedónica de la recompensa”), en función de las experiencias previas (140). A continuación, el córtex cingulado anterior recibe esta información y determina el esfuerzo necesario para alcanzar la recompensa (141) y, finalmente, el córtex prefrontal ventromedial y dorsolateral computa la información recibida, de forma que ambos estarían implicados en la toma de decisiones y en la elaboración y mantenimiento de una conducta dirigida a un objetivo (142).

Tenemos que destacar el papel de la habénula lateral (143), donde la reducción selectiva de la señal colinérgica de la habénula induce un comportamiento anhedonia-like, asociado con la actividad de la dopamina y la serotonina neuronal en el área tegmental ventral y en el núcleo dorsal del rafe, respectivamente. Esto es debido a que la habénula cuenta con proyecciones que inhiben el área tegmental ventral y el núcleo del rafe (144), teniendo un papel clave en la patogénesis de la depresión y cuya señal parece no mejorar con la administración crónica exclusiva de Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina (ISRS).

El núcleo accumbens ejerce un papel relevante como centro de integración de la información recibiendo inputs del área tegmental ventral, de la amígdala y del córtex prefrontal (130).

En lo referente a las bases neuroquímicas, múltiples sistemas de neurotransmisión están implicados en la patogenia de los síntomas negativos (145), que en conjunto sugieren que las conductas ligadas a la anticipación de la recompensa y a la motivación están asociadas con el

sistema dopaminérgico, glutamatérgico y opioide. La percepción hedónica de la recompensa ha sido relacionada con la actividad opioide, endocannabinoide, gabaérgica y glutamatérgica en el núcleo accumbens, estriado ventral y córtex órbita-frontal, principalmente (146).

El sistema serotoninérgico también participa en la regulación de la recompensa, siendo los ISRS capaces de incrementar la actividad estriatal (147). Es necesario indicar que también está implicado el sistema oxitocinérgico en la patogenia de los síntomas negativos y en los déficits de la conducta social (112,148).

Una reciente aproximación sobre los mecanismos neurobiológicos subyacentes en los síntomas negativos entendidos como déficits motivacionales, se centra en el estudio del sistema inmune y en concreto de la inflamación cerebral mediada probablemente por la microglía (149), a través del estudio de los marcadores de inflamación crónica tales como las interleucinas existiendo una gran heterogeneidad en el consenso sobre los tipos específicos de marcadores a evaluar. Es importante continuar estudiando las vías a través de las cuales la inflamación altera los sistemas de neurotransmisión desde los ganglios de la base (150).

Por todo ello, estos sistemas podrían considerarse como dianas terapéuticas específicas para el abordaje individualizado de esta sintomatología.

1.2.6.4 Instrumentos psicométricos de medida

La sintomatología negativa no resulta tan evidente como aquella categorizada como positiva, y por ende puede no evaluarse suficientemente pese al impacto que supone en el estado funcional del individuo, la disminución de la calidad de vida y las implicaciones pronósticas (151).

En cuanto a los instrumentos más extendidos inicialmente fueron la Escala para la Anhedonia Física (PAS) y la Escala para la Anhedonia Social (SAS) de Chapman, Chapman y Raulin en 1976 (97,101). También hay que señalar la Escala de Evaluación de los Síntomas Negativos (SANS) que consiste en cinco subescalas para evaluar los cinco síntomas negativos ya mencionados previamente. Su aplicación se puede complementar con la utilización de la Escala para la Evaluación de los Síntomas Positivos (SAPS) y valorar su evolución longitudinalmente (64). Otro instrumento psicométrico fue la Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (PANSS) (152).

William Carpenter define y operacionaliza el “Síndrome deficitario” tras la perspectiva de Kraepelin, construyendo la Escala para el Síndrome Deficitario (SDS) para aquellos síntomas negativos primarios estables a lo largo del tiempo (153).

Posteriormente y gracias al impulso del Instituto Nacional de la Salud Mental (NIMH), se realiza una declaración de consenso NIMH-MATRICES sobre los síntomas negativos, donde se indica la preferencia por la SANS (64) frente a la PANSS (152) ya que se establecen varios constructos de síntomas negativos con múltiples ítems relacionados a cada uno (151). Dos instrumentos psicométricos elaborados por este grupo de trabajo fueron la Entrevista para la Evaluación Clínica de los Síntomas Negativos (CAINS) (154) y la Escala Breve para los Síntomas Negativos (BNSS) (155).

Cabe señalar que la *Geriatric Mental State Examination* (GMS) es la entrevista estructurada más utilizada internacionalmente en personas mayores y permite la valoración de su estado mental incluyendo la evaluación de los síntomas afectivos como la anhedonia (156).

I.3 LA DEMENCIA

La demencia es un problema de Salud Pública, gravemente incapacitante, sin tratamiento curativo ni modificador a medio-largo plazo de la enfermedad, que impacta negativamente también en el entorno social de la persona que la padece. En torno a 35.6 millones de personas sufren demencia en todo el mundo, cifra que casi se duplicará en menos de nueve años y que se habrá más que triplicado en el año 2050 (157).

La CIE-10 contempla la demencia como un síndrome clínico debido a una enfermedad cerebral, de naturaleza crónica o progresiva, en la que hay déficits de múltiples funciones superiores corticales (memoria, pensamiento, orientación, comprensión, cálculo, capacidad de aprendizaje, lenguaje y juicio, entre otras). La consciencia permanece clara o existe un periodo suficientemente largo como para objetivar los síntomas descritos. En esta clasificación, el déficit cognoscitivo se acompaña por lo general de un deterioro del control emocional, del comportamiento social o de la motivación que se manifiesta mediante labilidad emocional, irritabilidad, apatía o alteraciones en el comportamiento social, siendo necesaria al menos la presencia de uno de ellos. Además, este cuadro clínico debe tener una duración no inferior a seis meses (158). Se sitúa el especificador de “inicio precoz” cuando se desarrolla en aquellas sujetos menores de 65 años (159).

La entidad nosológica más frecuente de demencia es la Enfermedad de Alzheimer (EA), la cual es responsable de entre el 55-75% de los casos (160). Aloïs Alzheimer describió esta patología en 1907, en una mujer relativamente joven, caracterizada por alteraciones conductuales progresivas con síntomas neuropsiquiátricos y alteración de la memoria (161). Tiene una prevalencia en Europa del 5.05% y varía en función del sexo. Entre los hombres es del 3.31% frente a una prevalencia del 7.13% en mujeres. Además, hay que señalar que el riesgo de desarrollar EA se incrementa conforme avanza la edad. La incidencia de EA en Europa es de 11.08 por 1,000 personas-año (162).

La demencia vascular o mixta representa la segunda causa más frecuente y es responsable de una estimación de frecuencia relativa del 15-30% de los casos (163).

La Demencia de Cuerpos de Lewy es la tercera más frecuente con una frecuencia de en torno al 10% de los casos (164). Los otros subtipos de demencia son menos frecuentes en la población general (163).

Debido al incremento del envejecimiento poblacional y en consonancia a la progresión del tiempo, se produce un incremento en el riesgo de desarrollar demencia, lo que supone uno de los mayores retos sanitarios y sociales a nivel global. Además, el coste económico anual estimado de una persona con demencia en Europa es de media de 32,506.73€, mientras que para los Estados Unidos es de 42,898.65€ cifras que se incrementan conforme aumenta el deterioro y la gravedad del curso de esta entidad (165).

No obstante, la demencia no es una consecuencia inevitable del envejecimiento (157), por lo que resulta prioritario la identificación de los factores de riesgo psicopatológicos para la demencia global incidente en estados preclínicos y de los subtipos más frecuentes. Con ello, se podría conseguir la identificación precoz y la monitorización de esta sintomatología en aras de una intervención clínica temprana que permitiera la reducción de la posibilidad del desarrollo de esta enfermedad o el incremento del tiempo de vida libre de esta patología, acompañado de una mejor calidad de vida tanto para el sujeto como para su entorno, dado que la mayoría de los cuidadores de personas con demencia son los propios familiares (157,164).

I.3.1 FACTORES DE RIESGO DE DEMENCIA

En algunas ocasiones la demencia se diagnostica una vez que el deterioro cognitivo resulta evidente y ha pasado desapercibida la fase prodrómica sin haber podido identificar ni abordar los factores de riesgo modificables. La etapa preclínica es un momento temporal crítico en el que el curso clínico de la enfermedad puede cambiarse a través de diferentes aproximaciones, tanto farmacológicas como psicosociales, incluyendo modificaciones en el estilo de vida (166).

En este contexto, en el estudio WRAP (Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention) se señala que los factores modificables como la actividad física y cognitiva, la regulación metabólica y de glucosa, el estrés y el sueño pueden ser vías efectivas para promover intervenciones que mejoren la salud del cerebro y reduzcan la probabilidad y la gravedad de la demencia (167).

Además, un tercio de todos los casos a nivel mundial de demencia son atribuibles a factores de riesgos potencialmente modificables (168). Estos determinantes se podrían evitar mediante la articulación de estrategias preventivas primarias y secundarias ligadas al desarrollo de estudios epidemiológicos desde las fases previas al desarrollo de la enfermedad. En ese caso, los beneficios para las personas con demencia y para la sociedad serían enormes (169).

I.3.1.1 Edad

La edad supone uno de los mayores factores de riesgo de demencia (170) tanto como variable única como por el sumatorio del impacto que otros factores pueden acarrear a lo largo del transcurso del tiempo. En general, la prevalencia de la EA se duplica cada 5 años incrementándose a partir de la sexta década de la vida (170) y la tasa de incidencia se triplica antes de los 64 años, se duplica antes de los 75 y disminuye a un incremento de 1.5 veces en torno a los 85 años (171). Se sugiere que la demencia mixta que alberga un componente neurodegenerativo y otro vascular, podría ser la primera causa de demencia compartiendo factores de riesgo y vías fisiopatológicas en común (172).

I.3.1.2 Sexo femenino

Algunos estudios sostienen que la prevalencia de demencia, especialmente la EA, es mayor en mujeres debido a múltiples causas no identificadas completamente como podrían ser una mayor esperanza de vida, un mayor tiempo de exposición para el desarrollo de esta enfermedad y la reducción de los estrógenos (17β -estradiol), entre otras (173–175). Se señala que la prevalencia de EA es en torno a 1.9 veces mayor en mujeres, mientras que la demencia vascular es 1.8 veces más prevalente en hombres (176). No obstante, un meta-análisis de 2016 sobre la prevalencia e incidencia de EA, encontró diferencias estadísticamente significativas por sexo exclusivamente en 22 de 119 artículos reportados (177).

I.3.1.3 Nivel educativo

Un buen predictor de la función cognitiva es la educación, la cual puede ser un factor protector frente a la alteración cognitiva disminuyendo las consecuencias de la agregación de la proteína tau (178). Aquellos sujetos con menor nivel educativo tienen un riesgo relativo de EA de 2.61 (IC 95% 2.21-3.07) mientras que un alto nivel educativo de manera temprana se relaciona con una disminución significativa de este riesgo (179). La educación previene el inicio de demencia así como su progresión a través de la hipótesis de la reserva cognitiva (180). Una ocupación con mayores requerimientos intelectuales puede ayudar a mantener las funciones cognitivas intactas (181).

En un meta-análisis de 2016 (182), se encontró que un nivel educativo bajo incrementaba el riesgo relativo de EA (HR = 1.41; IC 95%: 1.19-1.64) y un mayor nivel educativo

disminuía este riesgo en torno a un 28% (HR = 0.72; IC 95%: 0.64-0.80).

En torno a 6,473 casos de demencia (IC 95%: 4163-8677) son atribuibles al nivel educativo bajo, por lo que el acceso a la educación puede disminuir su incidencia (168,183).

I.3.1.4 Estado civil y tipo de convivencia

Las personas que se han quedado viudas y aquellas que viven solas pero no las divorciadas, tienen un 42% y un 20% más riesgo de demencia respectivamente, en comparación con aquellas que están casadas (184). La viudedad en una muestra de personas cognitivamente intactas resulta un factor de riesgo de EA mediado por un incremento en los niveles de β -amiloide en el cerebro (185).

En referencia a las parejas casadas, podrían conservar mayores lazos relacionales íntimos, de una calidad suficientemente buena con su círculo de coetáneos (186), y tener un menor sentimiento de soledad que conlleve un riesgo inferior de desarrollo de un cuadro afectivo depresivo (187). Esto puede estar en relación con el *engagement* social siendo un marcador de vulnerabilidad o de resiliencia frente al deterioro cognitivo (188).

I.3.1.5 Antecedentes familiares de demencia

El riesgo relativo de EA en personas que tienen historia de un familiar de primer grado de demencia es de 2.6 (IC 95%: 2.0-3.5), frente a aquellas que tienen dos o más allegados con demencia donde se incrementa a un riesgo relativo de 7.5 (IC 95%: 3.3-16.7) (189).

Así, los familiares de primer grado tienen entre un 10-30% más probabilidades de desarrollar EA, desconociendo si en el caso de que la aparición de la demencia en su familiar fuese a partir de los 80 años entrañaría este riesgo incrementado (190).

I.3.1.6 Factores genéticos

Las bases genéticas de la demencia son altamente complejas y heterogéneas con dificultades en su utilidad y aplicabilidad clínica (191).

La Enfermedad de Alzheimer monogénica autosómica dominante tiene una prevalencia inferior al 1% (192) cuyo inicio es anterior a los 60 años de edad, encontrando más frecuentemente mutaciones genéticas en la Proteína precursora del amiloide (APP) y en la

Presenilina 1 (PSEN1) (193), aunque también en menor medida pueden encontrarse mutaciones en el gen de la Presenilina 2 (PSEN2) (192). Estas variantes genéticas podrían asociar ciertas comorbilidades cerebrovasculares que incrementarían la aparición del componente vascular asociado (194). La apolipoproteína E (APOE ϵ 4) es el factor predictor genético más fuerte de EA (195), siendo la presencia de uno o dos alelos ϵ 4 en el gen de esta proteína, el único factor de susceptibilidad encontrado en la EA de inicio tardío (192) que se encuentra entre un 5-35% de la población mundial y en el 50% de los sujetos que desarrollan EA con dicha forma de inicio (196). Una copia del alelo ϵ 4 incrementa el riesgo de EA de inicio tardío en torno a tres veces y la homocigosis para este alelo de la APOE incrementa el riesgo 12 veces (196). Además, esta asociación se ha objetivado entre la presencia de la mutación de la APOE ϵ 4 y la demencia vascular (197). Aquellos participantes con el genotipo ϵ 3/ ϵ 4 y ϵ 4/ ϵ 4 tenían un riesgo incrementado de desarrollar demencia vascular con OR = 1.65 y OR = 3.17, respectivamente comparados con aquellos sujetos con el genotipo ϵ 3/ ϵ 3 (197).

Sin embargo, la presencia de APOE ϵ 2 se relaciona negativamente con el riesgo de desarrollar EA de inicio tardío (198).

I.3.1.7 Factores de riesgo vasculares y metabólicos

Múltiples son los factores de riesgo vascular relacionados con la demencia (186,199). Tradicionalmente se conceptualizaba la EA desde una perspectiva exclusivamente neurodegenerativa y en el momento en el que existían estos factores se consideraba como demencia de tipo vascular. No obstante, actualmente ha crecido la evidencia epidemiológica sobre la asociación entre los factores vasculares y la EA especialmente en formas mixtas (200,201). Además, los mejores predictores de deterioro cognitivo vascular son infartos lacunares, la dilatación del espacio perivascular, la desmielinización, la arterioesclerosis y la angiopatía amiloide cerebral (202).

I.3.1.7.1 Diabetes

La diabetes mellitus conlleva un riesgo relativo de EA de 1.69 (IC 95%: 1.51-1.89) (203,204). Además, el riesgo de todo tipo de demencias aumenta con la duración y la gravedad de esta entidad no disminuyendo con un cuidado intensivo de la glucemia (186).

También, la presencia de prediabetes predice todas las causas de demencia en personas

con deterioro cognitivo leve (205). La insulina inhibe la degradación del β -amiloide, siendo éste el producto fisiopatológico principal en la EA, por lo que se produce su acúmulo junto con la alteración de la activación de los receptores cerebrales de insulina que predominan en el hipocampo y en la corteza (205,206).

I.3.1.7.2 Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es considerada como un factor de riesgo en demencia con un riesgo relativo de 1.31 (IC 95%: 1.01-1.7) (201). En una cohorte de más de 8,639 sujetos la presencia de una tensión arterial sistólica igual o mayor a 130 mmHg a la edad de 50 años se asociaba con un riesgo relativo de demencia de 1.47 (IC 95% 1.15-1.87), no encontrando asociación entre la tensión arterial diastólica y la EA (207).

Sin embargo, algunos autores señalan que la hipertensión arterial disminuye el riesgo de la conversión de deterioro cognitivo a demencia de cualquier tipo (208), mientras que otros sugieren una mayor comorbilidad con otras enfermedades cardio y cerebrovasculares siendo necesaria la disminución de las cifras tensionales con antihipertensivos para reducir el riesgo de EA (205). No obstante, la hipertensión parece ser el factor que más contribuye en la enfermedad de pequeño vaso cerebral y en el desarrollo de demencia vascular (202).

I.3.1.7.3 Obesidad

El sobrepeso y la obesidad son problemas de salud pública emergentes. Entendemos por obesidad a todo sujeto con un Índice de masa corporal superior o igual a 30, lo que acarrea un riesgo relativo de demencia de 1.6 (IC 95%: 1.3-1.9) (186).

La pérdida de peso intencional en aquellas personas con sobrepeso u obesidad disminuye la resistencia a la insulina (especialmente la pérdida del tejido adiposo a nivel del perímetro abdominal) y se asocia con una mejora en varios dominios cognitivos como la atención, la memoria y el funcionamiento general (209).

I.3.1.7.4 Colesterol

La hipercolesterolemia en la mitad de la vida se asocia con el desarrollo de EA con un riesgo relativo de 1.72 (IC 95%: 1.32-2.24) (201). Altos niveles de HDL pueden proteger frente al riesgo vascular (186). La dislipemia incrementa el riesgo de desarrollo de placas de

ateroesclerosis contribuyendo en la neuropatología de la demencia vascular (202).

Se encuentran resultados controvertidos frente al uso de las estatinas y la prevención del riesgo de EA, diversos estudios sugieren un efecto protector frente a todo tipo de demencias (210,211).

Sin embargo, una revisión Cochrane de 2016 evidencia que las estatinas administradas en personas de edad avanzada no previenen el deterioro cognitivo ni la demencia (212) ni su instauración produce beneficio clínico alguno en personas con EA (213).

I.3.1.7.5 Tabaco

Actualmente, no hay consenso sobre el factor protector de la nicotina frente al desarrollo de la demencia. La última revisión Cochrane no encontró pruebas como para recomendar la nicotina para esta entidad clínica (214).

Algunos estudios sugieren un riesgo relativo del hábito tabáquico de 1.43 (IC 95%: 1.15-1.77) para el desarrollo de demencia (215).

En particular, el tabaco incrementa el riesgo de EA y tiende a mantenerse estable a lo largo del tiempo, con un riesgo relativo de 1.52 (IC 95%: 1.194-1.934) (216). El abandono del tabaco, incluso en etapas avanzadas de la vida, disminuye el riesgo de demencia (186).

I.3.1.7.6 Alcohol

Algunos estudios señalaban los aspectos beneficiosos de determinadas bebidas fermentadas como el vino por los flavonoides y sus propiedades anti-oxidantes dentro de un consumo bajo-moderado (217).

Sin embargo, un estudio de la población del sur de Europa con un seguimiento de 4.5 años niega la hipótesis de que el consumo de bajas cantidades de alcohol sea un factor protector frente al deterioro cognitivo (218). El consumo, abuso y dependencia de alcohol impactan negativamente en el funcionamiento cognitivo a través de mecanismos neurodegenerativos adicionales y de neuroinflamación, que contribuyen a la fisiopatología de la EA y de la demencia vascular (219).

Particularmente, el consumo excesivo de alcohol (más de 21 unidades a la semana) se asocia con daños cerebrales, deterioro cognitivo y demencia (186), asociado a un incremento del 17% (IC 95%: 4-32) del riesgo de demencia, comparado con sujetos con un consumo de 14 unidades a la semana en los que ya aparecen lesiones hipocampales dada la frecuencia del consumo de esta sustancia tóxica (220).

I.3.1.7.7 Accidente cerebrovascular (ACV)

Las enfermedades cerebrovasculares se asocian a factores de riesgo no modificables (edad, sexo, etnia, herencia) y modificables (diabetes, hipertensión, hábito tabáquico y enólico, cardiopatía isquémica, etc.) algunos de los cuales son compartidos con la EA y con la demencia vascular (221).

Además, comparadas con la población general, las personas con demencia tienen más riesgo de tener comorbilidad somática con enfermedades cerebrovasculares pudiendo ser causa o un factor precipitante de demencia (222).

El accidente cerebrovascular se asocia con todo tipo de demencia, aquellos que sobreviven tienen tres veces más riesgo de desarrollar un cuadro de demencia (riesgo relativo de 3.6 con IC 95%: 2.5-3.8), asociándose también al deterioro cognitivo sin demencia con un riesgo relativo de 2.4 (IC 95%: 1.3-4.6) (223). Además, el ACV se asocia con una alteración de la función de varios dominios cognitivos que no incluyen la memoria pero si especialmente la atención y la función ejecutiva con un riesgo relativo de 2.48 (IC 95%: 1.73-3.53) (224).

También, la enfermedad de pequeño vaso cerebral (hiperintensidades en la sustancia blanca) se asocia con la EA con un riesgo relativo de 1.39 (IC 95%: 1-1.94) (225). En aquellos sujetos con demencia, la patología cerebrovascular tenía mayor carga en aquellos individuos diagnosticados de subtipo vascular (arterioesclerosis, infartos regionales o lacunares, enfermedad de pequeño vaso cerebral, leucoaraiosis, degeneración axonal, rarefacción de la

sustancia blanca...), seguidos de los participantes con EA y por último aquellos con Demencia de Cuerpos de Lewy, comparados con aquellos sujetos de edad avanzada sin este tipo de entidad clínica (202).

I.3.1.7.8 Cardiopatía isquémica

La cardiopatía isquémica incluye diversos tipos de anginas como la angina estable y a los pacientes asintomáticos tras un Síndrome Coronario Agudo (SCA) (226).

La enfermedad cardíaca se asocia con el deterioro cognitivo leve de tipo no-amnésico con un riesgo relativo de 1.93 (IC 95%: 1.22-3.06) que puede evolucionar a formas de demencia de tipo vascular (227). Las patologías cardioembólicas y las ateroscleróticas de manera combinada son las que más contribuyen a producir un daño cerebral de subtipo vascular (202). Además, numerosos estudios señalan un deterioro más rápido junto con la agregación de otros factores cardiovasculares de la EA (186).

I.3.1.8 Depresión

Ciertos rasgos de personalidad, como un elevado neuroticismo, pueden incrementar el riesgo de EA. Esta base de vulnerabilidad caracterial podría predisponer para el desarrollo de un episodio depresivo mayor (204,228) al contrario de lo que supone un mayor nivel de extraversión (229).

La presencia de depresión implica un pronóstico desfavorable en personas mayores con una mayor comorbilidad con otros trastornos mentales y una mayor tendencia a la cronicidad que supone un incremento del riesgo de EA (204) y de la mortalidad (230). El riesgo relativo de EA es de 1.65 (IC 95%: 1.42-1.92) y supone una proporción de riesgo atribuible poblacional del 10.7% (IC 95%: 7.2-14.5) en España (168).

Además, una puntuación en la Escala de *Yesavage* para la Depresión Geriátrica (231) de 6 o más, predice un mayor riesgo de demencia en aquellos con deterioro cognitivo, siendo la puntuación en el tercio medio y superior predictora de un mayor riesgo de cualquier tipo de demencia (205,232).

En un estudio de seguimiento de cinco años de una cohorte de personas mayores de 55 años, se encontró que la depresión clínicamente significativa y especialmente aquella de intensidad grave, incrementaba el riesgo de EA con un riesgo relativo de 4.30 (IC 95%: 1.39-

13.33) incluso controlando por el riesgo competitivo de mortalidad (233), siendo necesario profundizar en el estudio de los diversos síntomas del continuum depresivo que son los responsables de este riesgo modificable.

Se ha establecido una asociación bidireccional entre la depresión y la demencia vascular (hipótesis de la depresión vascular) (234), siendo más frecuentes y de mayor gravedad los síntomas afectivos en este tipo de demencia que en la EA, especialmente los neurovegetativos, el retardo psicomotor, los sentimientos de minusvaloración o de culpa y la pérdida de interés en actividades que previamente resultaban placenteras (235). Así mismo, aquellos episodios depresivos recurrentes a lo largo de la historia vital del participante, incrementan más de tres veces el riesgo de demencia vascular (HR = 3.51; IC 95%: 2.44-5.05) (236).

No obstante, la aparición de un cuadro depresivo de forma tardía en la biografía de un sujeto se asocia con un riesgo incrementado de todos los tipos de demencia (HR = 1.85, IC: 95% CI, 1.67-2.04, $p < 0.001$), especialmente en el subgrupo de participantes con demencia vascular (2.52, IC 95%: 1.77-3.59, $p < 0.001$), frente a aquellos con EA (1.65, IC 95%: 1.42-1.92, $p < 0.001$) (232).

1.3.1.9 Deterioro cognoscitivo

Algunas personas a pesar de tener una carga elevada de los mecanismos patológicos propios de la EA, continúan teniendo un adecuado rendimiento cognoscitivo. La reserva cognitiva resulta un factor cerebral protector que consiste en la flexibilidad y adaptabilidad (180) frente al daño cerebral incluyendo el inicio de EA y de la demencia vascular, manteniendo durante más tiempo el funcionamiento habitual (178). Así, el nivel educativo, la ocupación y el estatus socio-económico son factores que influyen o que se corresponden con la reserva cognitiva (180,237).

Desde un modelo que abarca las quejas subjetivas mnésicas, el deterioro cognitivo amnésico y la EA, distribuyendo a los sujetos en función del nivel educativo, se ha objetivado que aquellos con niveles más bajos tenían una más rápida progresión desde las quejas subjetivas mnésicas hacia el deterioro cognitivo leve amnésico, frente a los de mayor nivel educativo, pero esta tendencia no se encontraba desde el deterioro cognitivo leve amnésico hacia el desarrollo de la EA (238).

El constructo deterioro cognitivo vascular incluye las enfermedades cerebrovasculares

que pueden conllevar la aparición de diversas formas de demencia vascular, siendo la enfermedad de pequeños vasos el mayor factor de riesgo (202). Resulta imprescindible el tratamiento adecuado de los factores de riesgo vascular (hipertensión arterial, diabetes, patologías cardiovasculares...) y la promoción de un estilo de vida saludable para evitar la posible conversión a demencia (239).

El *Mini-Mental Status Examination* (MMSE) (240), se ha utilizado como modelo de estadiaje del deterioro cognitivo para documentar el gradiente de incremento del riesgo de demencia asociado a la gravedad del nivel del deterioro.

Según los grados validados por Pernecky y colaboradores en 2006 (241), se clasifica a los sujetos como "normal" (sin deterioro cognitivo), "cuestionable" (puntuación MMSE entre 26-29), "leve" (entre 21-25) y "moderado" (entre 11-20). Los individuos con deterioro cognitivo "cuestionable" tuvieron un riesgo relativo de desarrollar demencia de 2.72 (IC 95% 1.17-6.28), para aquellos clasificados como "leve" fue de 4.78 (IC 2.01-11.35) y los sujetos con deterioro cognitivo "moderado" tuvieron un riesgo relativo de 8,38 (IC 2.88-24.35) frente aquellos con buen estado cognitivo (242).

I.3.1.10 Estilo de vida

Dentro de los factores modificables del estilo de vida encontramos el nivel de actividad física. Los adultos mayores que hacen ejercicio físico (aeróbico y resistencia) mantienen su funcionamiento cognitivo a largo plazo (243). De ello se deduce que evitar el sedentarismo especialmente en etapas presintomáticas retrasaría un tercio de todos los casos de demencia a nivel mundial (169).

La dieta debe ser equilibrada de tipo mediterránea (192) y rica en pescado ya que aquellos que lo consumen tienen un menor riesgo de demencia con un riesgo relativo de 0.80 (IC 95%: 0.74-0.87) no siendo la relación dosis-respuesta estadísticamente significativa (244). Además, bajos niveles de vitamina D pueden estar asociados a una mayor probabilidad de desarrollar deterioro cognitivo (215).

El sueño es otra de las variables que hay que tener en consideración, existiendo un patrón en forma de U invertida entre la duración del sueño y el deterioro cognitivo, por lo que se recomienda la intervención en aquellos sujetos que duerman menos de 4 horas o los que lo hagan durante más de 10 horas (245). Se hipotetiza que uno de los mecanismos neurobiológicos

subyacentes debidos a esta alteración nictameral podría ser un incremento de la neuroinflamación por la carga aumentada de β -amiloide que conduciría al desarrollo de la EA (186).

Ante esta manifestación clínica se recomienda realizar un despistaje de un cuadro depresivo concomitante, recomendando medidas higiénico-dietéticas y psicoterapéuticas, frente al tratamiento farmacológico como primera línea de actuación clínica.

Por todo ello, se precisa de intervenciones multimodales poblacionales sobre el estilo de vida general. Esto resulta especialmente necesario para aquellos sujetos en riesgo como las personas mayores, precisando una mayor actividad física y psicológica que produzca una adecuada estimulación cerebral, cuidar el patrón de sueño así como la alimentación, contar con una red social efectiva y que aporte, fortalecer la capacidad de disfrute y su experimentación que nos conecte con la vida y dedicarnos tiempo para el autocuidado personal.

Estas serían entre otras, las recomendaciones terapéuticas sobre las que hemos de incidir con el objetivo de disminuir la probabilidad de los diversos subtipos de demencia.

I.4 LA ANHEDONIA COMO POTENCIAL FACTOR DE RIESGO DE DEMENCIA

El diagnóstico de demencia es eminentemente clínico por lo que habitualmente cuando se realiza, el individuo ya tiene alteraciones significativas en diversos dominios cognitivos que limitan su funcionamiento diario. Es por todo ello, que se precisa encontrar factores de riesgo psicopatológicos de esta patología, incluyendo el estudio de los subtipos más frecuentes, en etapas preclínicas al establecimiento de esta entidad para poder identificar, delimitar e intervenir sobre ellos.

La anhedonia se ha asociado con múltiples entidades nosológicas, estableciéndose como un factor de riesgo de discapacidad con grave repercusión en las actividades de la vida diaria, y de mortalidad en personas mayores (246).

La presencia de este síntoma predice la mortalidad en personas mayores institucionalizadas con un riesgo relativo de 2.93 (IC 95%: 1.28-6.72) (247). Además, en una muestra de sujetos que viven en la comunidad mayores de 62 años, la anhedonia, independientemente de la presencia de un episodio depresivo mayor, suponía un factor de riesgo de discapacidad o de muerte con un riesgo relativo de 1,30 (IC 95%: 1.06-1.60), no encontrando diferencias estadísticamente significativas con la presencia aislada del humor disfórico (246).

En un estudio longitudinal de 5.5 años de seguimiento con personas que padecían Diabetes Mellitus tipo 2, la anhedonia suponía un factor de riesgo de todo tipo de causas de mortalidad con un riesgo relativo de 1.84 (IC 95%: 1.07-3.17) tras ajustar por potenciales confusores y/o modificadores del efecto (humor disfórico, ansiedad, variables sociodemográficas y eventos cardiovasculares), no resultando el humor disfórico un factor predictor de mortalidad (248) lo que está en consonancia con otras investigaciones previas (246).

Además, se ha estudiado la asociación de la alteración de la capacidad hedónica con diversas enfermedades cardiovasculares. La anhedonia es un factor predictor de nuevos eventos cardíacos graves y mayor comorbilidad somática en los primeros tres años tras un Síndrome Coronario Agudo (SCA) y de mortalidad con un riesgo relativo de 2.18 (IC 95%: 1.11-4.26) (124,249).

También es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones orgánicas. Por ejemplo, en una población dos años después de haberles implantado *stents*

coronarios, aquellos sujetos con anhedonia tenían mayor riesgo de desarrollar otras comorbilidades físicas (RR: 2.55; IC 95%: 1.46-4.34), frente a los que mantenían preservada dicha capacidad hedónica. Se señalan como mecanismos fisiopatológicos la alteración en el patrón conductual relacionado con los hábitos de vida saludable, un posible mayor nivel de cortisol con la consecuente alteración del sistema inmune y la inflamación sistémica (250).

Estos resultados se mantienen en una muestra de sujetos con las mismas características pero con una mediana de seguimiento de siete años, donde las personas anhedónicas en el modelo multivariado tenían un riesgo relativo (RR) de mortalidad de 1.51 (IC 95%: 1.03-2.22), en comparación con aquellas sin alteración del tono hedónico (251).

Además, las personas que han tenido un infarto agudo de miocardio pueden ser más vulnerables al daño cerebrovascular como la aparición de ciertas manifestaciones afectivas y de deterioro cognitivo. Así, en una revisión sistemática con un tamaño muestral de 2,937 sujetos con infarto agudo de miocardio, se encontró un riesgo de desarrollo de deterioro cognitivo de 1.62 (IC 95%: 1.48-1.79; $p < 0,00001$) (252). Estos individuos además tienen mayor prevalencia de clínica depresiva especialmente de sintomatología de tipo no-somática donde se enfatiza el papel de la anhedonia como predictor de la función cognitiva, por lo que se recomienda su abordaje terapéutico intensivo (253). La anhedonia se asocia con alteraciones en la actividad de diversas regiones cerebrales entre las que se encuentran el córtex orbitofrontal, el cíngulo y la ínsula (253). La hipoperfusión cerebral (254) en el contexto de un infarto cardiaco, se relaciona con cambios cerebrales en las regiones descritas a través de manifestaciones clínicas depresivas de corte no-somático (253,255). Es por ello que se precisa de estudios de neuroimagen con cada síntoma afectivo como entidad unitaria, para conocer las modificaciones que acarrearán a nivel cerebral y sus correlatos neuroanatómicos.

Así mismo, hay que tener en cuenta que la presencia del síntoma psicopatológico anhedonia (contemplando aspectos sociales, físicos, motivacionales y consumatorios de este constructo), se asocia independientemente de la presencia de un cuadro de depresión mayor con la ideación suicida (256), existiendo un riesgo de paso al acto no desdeñable tras la incapacidad de encontrar una razón para mantenerse conectado a la experimentación vital (257). Debido a lo señalado previamente, resulta indispensable la exploración del grado de estructuración de las cogniciones de tinte autolítico, de los mecanismos de contención internos y externos y la valoración del apoyo social así como de la elaboración del plan de pasaje al acto a nivel conductual.

En una muestra comunitaria de sujetos con edad igual o mayor de 55 años (N = 4,803) de la ciudad de Zaragoza (Proyecto ZARADEMP) (258), se encontró que los síntomas negativos no cognoscitivos son más frecuentes entre las personas con demencia y que el número de estas manifestaciones clínicas se correlaciona con la gravedad de la demencia (259). Entre ellos, destacamos la anhedonia como síntoma común en el 55.6% de los casos de demencia y es más frecuentemente observada en aquellos individuos con Demencia vascular o EA en etapas más avanzadas (260).

En una cohorte de 1,155 casos de probable EA, la prevalencia de anhedonia era del 61% (n = 695) siendo más frecuente conforme avanzaba la gravedad de los déficits cognitivos para cuyo estadiaje utilizaron el MMSE. Estos déficits se consideraban “leves” cuando las puntuaciones en el MMSE eran inferiores o iguales a 20, “moderados” cuando se encontraban entre 10-19 y “graves” cuando eran menor o igual a 9. Así, la prevalencia de la anhedonia entre los tres subgrupos fue del 50.5% para los “leve”, del 65% para los “moderado” y del 72% para aquellos categorizados como “grave” observando un gradiente de mayor prevalencia conforme avanza la gravedad del deterioro (261).

Múltiples estudios identifican diversos síntomas neuropsiquiátricos de riesgo para el desarrollo de la demencia donde incluyen la depresión sin realizar un enfoque específico para cada síntoma, a excepción de la apatía que es considerada como el síntoma más prevalente (262–264). Sin embargo, estos trabajos no tienen en cuenta el rol del síntoma anhedonia independientemente del cuadro afectivo depresivo y el posible riesgo de demencia asociado.

Es ampliamente reconocido que la apatía de manera independiente puede ser un síntoma preclínico o un marcador precoz de deterioro cognitivo (265) y de determinados subtipos de demencia como la EA (266,267) relacionada con el incremento de la carga de depósito de amiloide cerebral (266), aunque también de formas vasculares como la que afecta a los pequeños vasos (268).

No obstante, la depresión al final de la vida se asocia con un mayor riesgo de demencia dentro de los 3 años siguientes al diagnóstico afectivo, con un riesgo relativo de 1.58 (IC 95% 1.51-1.64) (269) enfatizando la asociación entre la pérdida de apetito y de peso y el riesgo de demencia (270).

Pese a que la anhedonia es una manifestación clínica nuclear para la configuración de un episodio depresivo mayor (95), resulta insuficiente la investigación que se ha centrado en el estudio del síntoma relativo a la alteración de las diferentes vías hedónicas y su posible

asociación con la demencia global incidente y sus subtipos más frecuentes (EA y demencia vascular).

En este contexto, se ha encontrado que la anhedonia se relaciona con el deterioro cognitivo evidenciado por la alteración en diversos dominios como la memoria episódica, la rapidez perceptiva, la velocidad de procesamiento y la memoria semántica (271).

Desde el *Ischemic Vascular Dementia Program Project*, se reclutó a 498 participantes de los que aproximadamente un tercio eran considerados como cognitivamente intactos, otro tercio como deterioro cognitivo y el resto tenía una demencia establecida (272). Profundizaron en el estudio de diversos síntomas neuropsiquiátricos afectivos como la hipotimia, la anhedonia, la anergia, la apatía y el sumatorio de los cuatro anteriores. La presencia de anhedonia incrementó el riesgo de mortalidad en 2.6 veces (IC 95%: 1.7-3.8) y el constructo global de estos síntomas tenía un riesgo relativo sobre la mortalidad de 1.5 (IC 95%: 1.4-1.7) (272).

Además, el síntoma anhedonia sin la presencia de depresión se relaciona con marcadores neurodegenerativos de la patogénesis de la EA (hipercortisolemia, hipometabolismo cerebral, daño hipocampal, etc.) en sujetos cognitivamente intactos (125).

Por lo que la presencia de este síntoma del espectro depresivo, implica una mayor susceptibilidad (273) para el desarrollo de EA desconociendo si podría considerarse como un marcador precoz de la etapa preclínica de esta patología degenerativa (125).

Desde el *Korean Longitudinal Study on Cognitive Aging and Dementia* (KLOSCAD) (274), con un tamaño muestral de 2,865 personas mayores sin alteraciones cognitivas y un periodo longitudinal de seguimiento de 4 años, se objetivó que la presencia de hipotimia se asociaba con dos veces más riesgo de quejas cognitivas subjetivas (275) y con 1.7 veces más riesgo de deterioro cognitivo (*Odds Ratio* (OR)=1.75; IC 95%: 1.00-3.04) sin encontrar una asociación estadísticamente significativa con el riesgo de demencia (276). Asimismo, el síntoma anhedonia se asociaba con el doble de riesgo (OR=2.08; IC 95%: 1.19-3.64) de desarrollar deterioro cognitivo leve y con cinco veces más riesgo (OR=5.07; IC 95%: 1.44-17.92) de desarrollar demencia (276). Sin embargo, estos autores no evaluaron el tipo específico de demencia asociado con este factor de riesgo identificado.

El *Korean Longitudinal Study on Health and Aging* (KLoSHA) (277) con un tamaño muestral de 92 participantes con deterioro cognitivo y un período de seguimiento de 18 meses, determinó que la anhedonia era un factor predictor de la conversión a EA en este tipo de sujetos con un riesgo relativo de 6.69 (IC 95% 1.07-41.75), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas cuando evaluaron la hipotimia (278). No obstante, solo 9 de los 92 sujetos tenían deterioro cognitivo y anhedonia, por lo que resulta un tamaño muestral insuficiente precisando estudios epidemiológicos longitudinales que permitan la extrapolación y la replicabilidad de sus resultados y de su metodología, con una adecuada potencia estadística y que se controle por variables confusoras y/o modificadores del efecto incluyendo la depresión, dado que la anhedonia puede formar parte de este síndrome.

I.5 JUSTIFICACIÓN

Debido al incremento del envejecimiento poblacional y al aumento de la esperanza de vida, en estos momentos la demencia es un problema de Salud Pública tal y como indica la OMS (7,157). Además, en los próximos años se espera una multiplicación en los casos de personas que sufrirán este tipo de patología (157).

Muchos de los factores de riesgo conocidos que están asociados con la demencia, y en concreto con la EA y la demencia vascular, siendo los subtipos más frecuentes (160,163), se pueden prevenir (166–168). Además, gran parte de ellos se relacionan con la actividad física, la cognitiva y con el estilo de vida, por lo que podemos incidir en determinadas áreas y promover una estimulación suficiente en aras de reducir la probabilidad del desarrollo de demencia global, EA o demencia vascular y/o ralentizar su curso temporal (192,243,245).

La demencia es un tipo de enfermedad neurodegenerativa que tiene implícita una carga afectiva y social no solo en quién la padece en primera persona, sino también en su entorno ambiental (169). Dejando a un lado el enorme coste económico que acarrea a nivel mundial (165), la EA es una enfermedad que puede pasar desapercibida durante varios años y diagnosticarse en momentos en los que resulta evidente, como cuando el deterioro cognitivo ya está establecido, momento temporal en el que beneficiarse de la modificación de determinados factores de riesgo y comportamentales resulta más difícil y es menos efectivo.

En cierta medida, esto podría explicarse desde el marco de la sociedad y su cultura, la percepción social y el estigma asociado (1,2), ya que existen diversos fenómenos que se consideran propios del envejecimiento que pueden resultar perjudiciales (3) y que claramente son distinguibles como noxas independientes y no propias del proceso natural e innato de la senescencia humana (157). Por ello, se precisa también de la dotación de información y psicoeducación, de un cambio en el lenguaje y en sus connotaciones y de una identificación sintomática precisa que permita un abordaje terapéutico integral más allá de la etiqueta diagnóstica general.

Se recomiendan los programas de estimulación cognitiva especialmente en personas con deterioro cognitivo y en aquellos sujetos en fase de demencia leve o moderada ya que mejora la funcionalidad, la calidad de vida, el bienestar emocional y la interacción comunicacional y social (279).

Además, en el momento en el que el deterioro cognitivo es significativo y ya se ha

realizado el diagnóstico clínico adecuado, se utilizan fármacos como los Inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACES) y/o de la butirilcolinesterasa. La Rivastigmina es un inhibidor de ambas enzimas mientras que, tanto el Donepezilo como la Galantamina, inhiben de manera específica y reversible la acetilcolinesterasa. La Galantamina se recomienda en aquellos sujetos con probable demencia vascular, además de entre los que padecen EA, ya que aparte de ser bien tolerada puede mejorar ciertos síntomas cognitivos, el funcionamiento global y los síntomas comportamentales (280), no existiendo esta evidencia científica con el resto de IACES. La Memantina es un antagonista no competitivo de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y también resulta de utilidad de manera combinada con los otros fármacos “antidemencia” o bien en monoterapia en fases avanzadas de demencia. Todos ellos, con una evidencia modesta, pueden ralentizar el deterioro progresivo, inexorable y gravemente incapacitante que este tipo de patologías conllevan, siendo su efecto más dudoso en los casos en etapas avanzadas donde incluso se recomienda la valoración de su desprescripción dado que los efectos adversos superan al beneficio clínico esperado.

Debido a que no existe un marcador biológico de la patogénesis de esta entidad clínica lo suficientemente fiable y sensible, el diagnóstico clínico precoz resulta imprescindible. Es por ello que necesitamos identificar y encontrar factores de riesgo a tener en consideración a lo largo de la evolución longitudinal de estas personas, sobre los que poder intervenir y realizar modificaciones efectivas incluyendo el estilo de vida en general.

Centrándonos en el estudio de los síntomas psicopatológicos, la anhedonia entendida como un síntoma endogenomorfo y/o como clínica negativa no cognoscitiva, puede aparecer en multitud de patologías tanto somáticas como psíquicas (246), impactando aversivamente en la calidad de vida de los sujetos y en su entorno psicosocial, pudiendo asociarse con el riesgo de demencia global incidente (125,276).

Esta alteración de la capacidad de disfrute, tanto anticipatoria como consumatoria, es fácilmente detectable en la clínica y frecuentemente se encuentra en el contexto de un cuadro afectivo depresivo. No obstante, en multitud de ocasiones esta manifestación clínica se encuentra infradetectada y en consonancia no correctamente tratada, asumiendo que es un resultado inherente del proceso de envejecimiento (157).

Los estudios previos que han investigado el papel de la anhedonia y su asociación con los Trastornos neurocognitivos, la incluyen frecuentemente dentro de un síndrome depresivo y se centran en su papel en el desarrollo de demencia sin especificar el subtipo de esta entidad

asociado con la alteración de la capacidad hedónica, si bien concluyen que se trata de un factor de riesgo que debe continuar siendo investigado (125,272,273,276).

Dado que la depresión se ha demostrado fehacientemente asociada a la mortalidad y la anhedonia puede formar parte de este síndrome (95), precisamos de estudios longitudinales en los que se controle tanto por la variable clínica depresión, como por la mortalidad y por otros factores confusores y/o modificadores del efecto, para conocer el potencial papel de la alteración de la capacidad de disfrute como posible factor de riesgo para el desarrollo de demencia en una muestra poblacional cognitivamente intacta.

Ante la evidencia descrita, nos planteamos dentro del estudio ZARADEMP (258,281), investigar de forma exhaustiva la relación entre el síntoma psicopatológico anhedonia y la demencia, y sus subtipos más frecuentes, en la ciudad de Zaragoza.

Con ello, pretendemos estudiar si la anhedonia se asocia con un mayor riesgo de demencia global incidente, y específicamente de EA y de demencia vascular, en una muestra representativa de la población mayor de 65 años, libre de deterioro cognitivo y controlando por depresión, con el fin de hallar marcadores clínicos que faciliten el diagnóstico precoz de demencia y sobre los que posteriormente se pueda intervenir, así como monitorizar a lo largo del tiempo a estos sujetos en probable riesgo de desarrollar un trastorno neurocognitivo.

I.6 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

I.6.1 HIPÓTESIS GENERAL

El presente estudio plantea la hipótesis de que la anhedonia, independientemente de la depresión, es un potencial factor de riesgo de demencia global, y específicamente de sus subtipos más frecuentes: EA y demencia vascular.

I.6.2 HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

- Las diferentes variables sociodemográficas (edad, sexo, nivel educacional, tipo de convivencia y estado civil), de salud (hipertensión arterial, diabetes mellitus, antecedentes de enfermedad vascular e índice de masa corporal) y psicopatológicos (estado cognitivo, depresión clínicamente significativa y grado de funcionalidad) se distribuyen de distinta forma en aquellos sujetos con el síntoma psicopatológico anhedonia cuando los comparamos con sujetos con una adecuada capacidad hedónica.
- La presencia de anhedonia se asocia con un mayor porcentaje de casos incidentes de demencia global, y específicamente de EA y de demencia vascular.
- La anhedonia se asocia con una mayor tasa de incidencia de demencia global, y específicamente de EA y de demencia vascular.
- La anhedonia incrementa el riesgo de incidencia de demencia global, y específicamente de EA y de demencia vascular. Dicho efecto se mantiene tras el ajuste por las diferentes variables de confusión y/o potenciales modificadores del efecto.

I.6.3 OBJETIVO GENERAL

Nuestro objetivo general es aportar evidencia científica respecto a la relación entre el síntoma anhedonia y el riesgo de demencia en personas mayores, en concreto, estudiar si la anhedonia incrementa el riesgo de demencia global incidente, y específicamente de EA y de demencia vascular.

I.6.4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar las diferencias en la distribución de diversas variables sociodemográficas (edad, sexo, nivel educacional, tipo de convivencia y estado civil), de salud física (hipertensión arterial, diabetes mellitus y antecedentes de enfermedad vascular e índice de masa corporal) y psicopatológicas (estado cognitivo, depresión clínicamente significativa y grado de funcionalidad) en sujetos con alteración del tono hedónico y sujetos que conservan una adecuada capacidad hedónica.
- Examinar las diferencias en la incidencia de demencia global, y específicamente de EA y de demencia vascular, a lo largo del seguimiento en sujetos con y sin la presencia del síntoma anhedonia.
- Examinar las diferencias en las tasas de incidencia de demencia global, y específicamente de EA y de demencia vascular, entre sujetos con anhedonia y sin esta manifestación psicopatológica, y examinar las diferencias estadísticas.
- Evaluar mediante el análisis de la supervivencia el riesgo de demencia global, y específicamente de EA y de demencia vascular, en sujetos con anhedonia en el estudio de base, y en sujetos en los que no se ha objetivado una alteración de la capacidad hedónica.

II MATERIAL Y MÉTODOS

II.2 CONTEXTO DEL ESTUDIO

II.2.1 ORIGEN DEL ESTUDIO: EL PROYECTO ZARADEMP

El marco de referencia en el cual está incluido el presente trabajo es el Proyecto ZARADEMP (258,281), estudio europeo de salud en la población de 55 o más años de la ciudad de Zaragoza. Este estudio nació como natural evolución de su predecesor, el Estudio ZARAGOZA (282), realizado en una muestra mucho menor y cuya finalidad era la realización de un estudio de prevalencia de las patologías más relevantes de la población geriátrica. Partiendo de la experiencia adquirida en el Estudio ZARAGOZA, el Proyecto ZARADEMP fue planificado para incrementar la cantidad y calidad de los datos previos.

Dado el importante impacto que el Proyecto ZARADEMP ha ocasionado, el Estudio ZARAGOZA ha sido renombrado como ZARADEMP-0. El Proyecto ZARADEMP fue concebido con el objetivo principal de unificar criterios y medidas de incidencia e identificar factores de riesgo de la demencia y la depresión, que ayuden a diseñar estrategias de prevención y a fomentar estilos de vida saludables en la población anciana, teniendo en cuenta las dos patologías más relevantes. En ello se basa el diseño del proyecto, y ha sido cuidadosamente tenido en cuenta en la proyección, planificación, análisis y elaboración del presente trabajo de tesis doctoral.

II.2.2 ÁMBITO DEL ESTUDIO

El sitio elegido para el estudio fue la ciudad de Zaragoza, quinta ciudad del estado español y capital de la Comunidad Autónoma de Aragón. El ámbito geográfico del estudio incluye el área metropolitana de la ciudad y los barrios periféricos que en el momento del muestreo dependían de ella: Casetas, Garrapinillos, Juslibol, La Cartuja, Miralbueno, Montañana, Monzalbarba, Movera, Peñaflor, San Gregorio, San Juan de Mozarrifar, Santa Isabel, Villamayor y Villarrapa.

La muestra a estudio fue extraída del Censo Municipal de la Ciudad de Zaragoza de 1991. En aquellos momentos la Comunidad Autónoma de Aragón contaba con 1,188,817 habitantes, de los cuales 594,394 estaban censados como residentes de la ciudad de Zaragoza (siendo por tanto el 50 % del total de Aragón) (283,284).

Esta ciudad y sus alrededores han sido tradicionalmente un área agrícola, aunque la industrialización moderna durante los últimos 30 años ha producido importantes movimientos migratorios; que se reflejan en la concentración de la mitad de la población de Aragón en la

ciudad de Zaragoza. Uno de los datos demográficos más relevantes para este estudio, es que la población de 55 o más años en la ciudad en 1991 era de 153,851 habitantes, que representan el 25.9 % de la población total de la ciudad de Zaragoza.

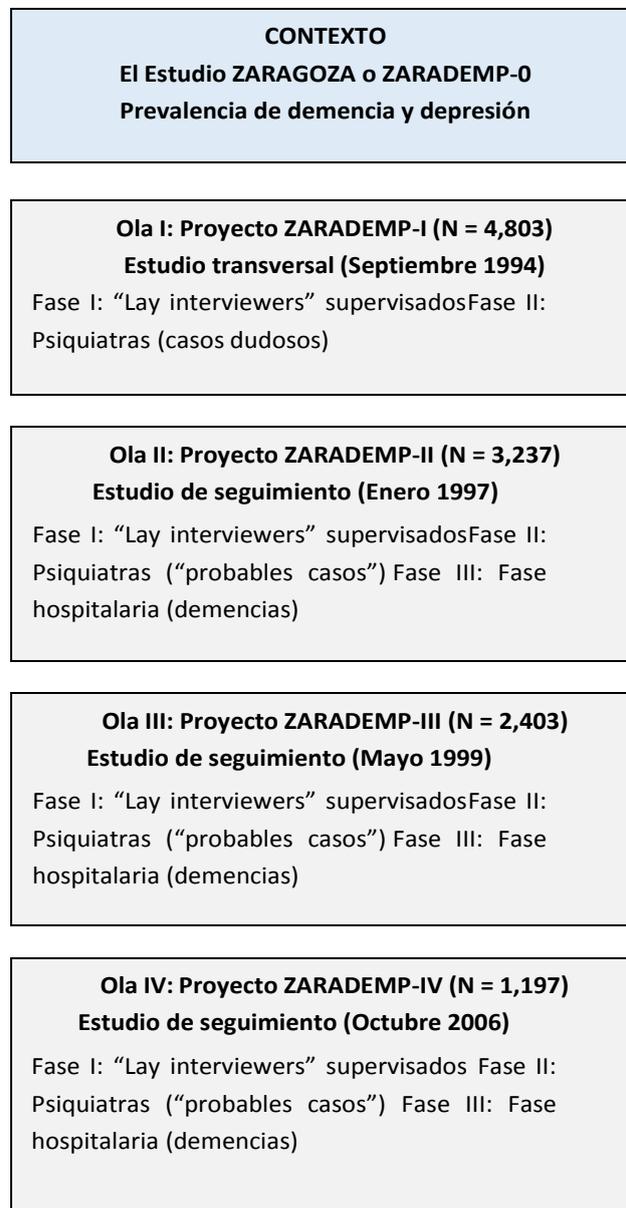
El ámbito del presente estudio es poblacional y general, incluyendo la población institucionalizada. Los resultados obtenidos a partir de los datos extraídos en este proyecto (procedentes de los bancos de datos de ZARADEMP-I, -II, -III y -IV), pueden ser generalizados a toda la población geriátrica de la ciudad de Zaragoza y, dadas las características de la zona geográfica, pueden asimismo ser comparados y parcialmente generalizados a poblaciones de características similares, al menos en nuestro ámbito nacional y en países europeos u occidentales, teniendo en cuenta las salvedades que estas poblaciones pudieran presentar. Otras comparaciones o generalizaciones diferentes a las referidas deberían ser llevadas a cabo con sumo cuidado, y teniendo en cuenta las diferencias de cualquier índole que pudieran existir entre las distintas poblaciones.

II.3 DISEÑO DEL ESTUDIO

II.3.1 ESTRATEGIA Y DISEÑO DEL PROYECTO ZARADEMP

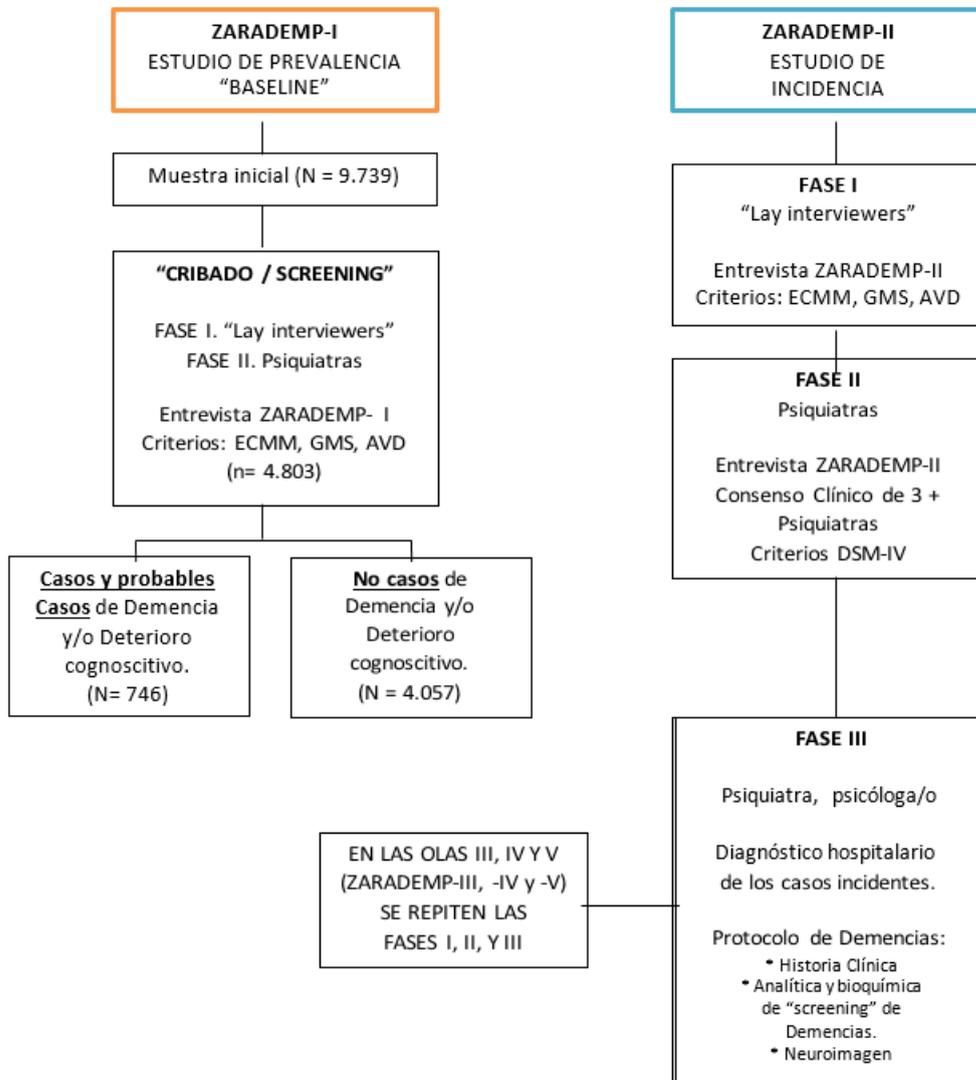
El Proyecto ZARADEMP fue concebido como un estudio epidemiológico con cuatro “olas”. Específicamente, se trata de un estudio prospectivo de cohortes, luego de tipo longitudinal y observacional, con proyección analítica y parcialmente causal (Figura II.2.1.-1.). El “Estudio Zaragoza” previo, al que ahora llamamos ZARADEMP-0, permitió conocer resultados de prevalencia y ha influenciado las decisiones sobre el muestreo, los instrumentos y los métodos.

FIGURA II.2.1.-1. Diseño general del Proyecto ZARADEMP



A continuación, se especificarán las características detalladas de las distintas olas y sus respectivas fases (Figura II.2.1.-2.).

FIGURA II.2.1.-2. Diseño en fases del Proyecto ZARADEMP



La **Ola I** (ZARADEMP-I) es un estudio de base o *baseline*, de tipo transversal, que intentaba identificar una cohorte de individuos sin demencia, así como la prevalencia y la distribución de los hipotetizados factores de riesgo de demencia. También intentaba documentar la prevalencia y distribución de demencia, depresión y morbilidad psiquiátrica, a efectos comparativos. El trabajo de campo de la Ola I se subdivide en dos fases:

- **Fase I:** Los entrevistadores estandarizados o *lay interviewers*, estudiantes de medicina de cursos avanzados, evalúan a cada individuo de la muestra seleccionada mediante un instrumento diseñado y estandarizado para este fin, la entrevista ZARADEMP.

El 83.9% de las entrevistas fueron realizadas en los domicilios particulares de los entrevistados o de un familiar; el 12.9% de las entrevistas fueron realizadas en un hospital o en una residencia de ancianos; el resto, en aquellos casos que los sujetos lo prefirieron, en las dependencias de investigación del hospital.

- Fase II: Los entrevistadores, supervisados por un psiquiatra investigador, proceden a la corrección de las entrevistas, obteniendo los “probables casos” de demencia y/o deterioro cognoscitivo y los “no casos” o sujetos sanos. El psiquiatra evalúa nuevamente en su domicilio a los individuos clasificados como “probables casos” para la validación diagnóstica.

Las **Olas II, III y IV** (ZARADEMP-II, -III y -IV), se diseñaron para hacer un seguimiento, a los 2, a los 5 y a los 12 años respectivamente, de la cohorte de individuos sin demencia; de modo que, al final del estudio, pudiese ser identificado un número suficiente de casos incidentes de demencia para someter a verificación las hipótesis principales. El criterio de exclusión en las tres Olas (II, III y IV) es el siguiente: se excluyen de la muestra del estudio de base los casos prevalentes de demencia y los casos de sospecha clínica de demencia y/o deterioro cognoscitivo (“probables casos”). A diferencia del estudio de base (Ola I), los estudios de seguimiento (Olas II, III y IV) se realizan en tres fases:

- Fase I: Los entrevistadores no profesionales estandarizados (*lay interviewers*) evalúan a los individuos sin demencia en su lugar de residencia, por medio de las entrevistas ZARADEMP-II, ZARADEMP-III y ZARADEMP-IV, análogas a la primera entrevista, con algunas mejoras y variables añadidas necesarias para los estudios de seguimiento.
- Fase II: Al igual que en el estudio de base, se procede a la corrección de las entrevistas obteniendo los “probables casos” de demencia y/o deterioro cognoscitivo y los “no casos” o sujetos sanos. Los sujetos clasificados como “probables casos” de demencia y/o deterioro cognoscitivo, son evaluados de nuevo en su domicilio por el psiquiatra para validación del diagnóstico. El diagnóstico final de demencia tenía que ser consensuado por un panel de psiquiatras, de acuerdo con criterios clínicos estandarizados. Los sujetos con diagnóstico de demencia y/o deterioro cognoscitivo son excluidos del seguimiento.
- Fase III: Se procedió al diagnóstico hospitalario de los “casos” incidentes de demencia. Para este fin se elaboró e implementó un Protocolo de Demencias, que incluye: historia clínica completa del paciente, analítica y bioquímica de “screening” de demencias y pruebas de neuroimagen.

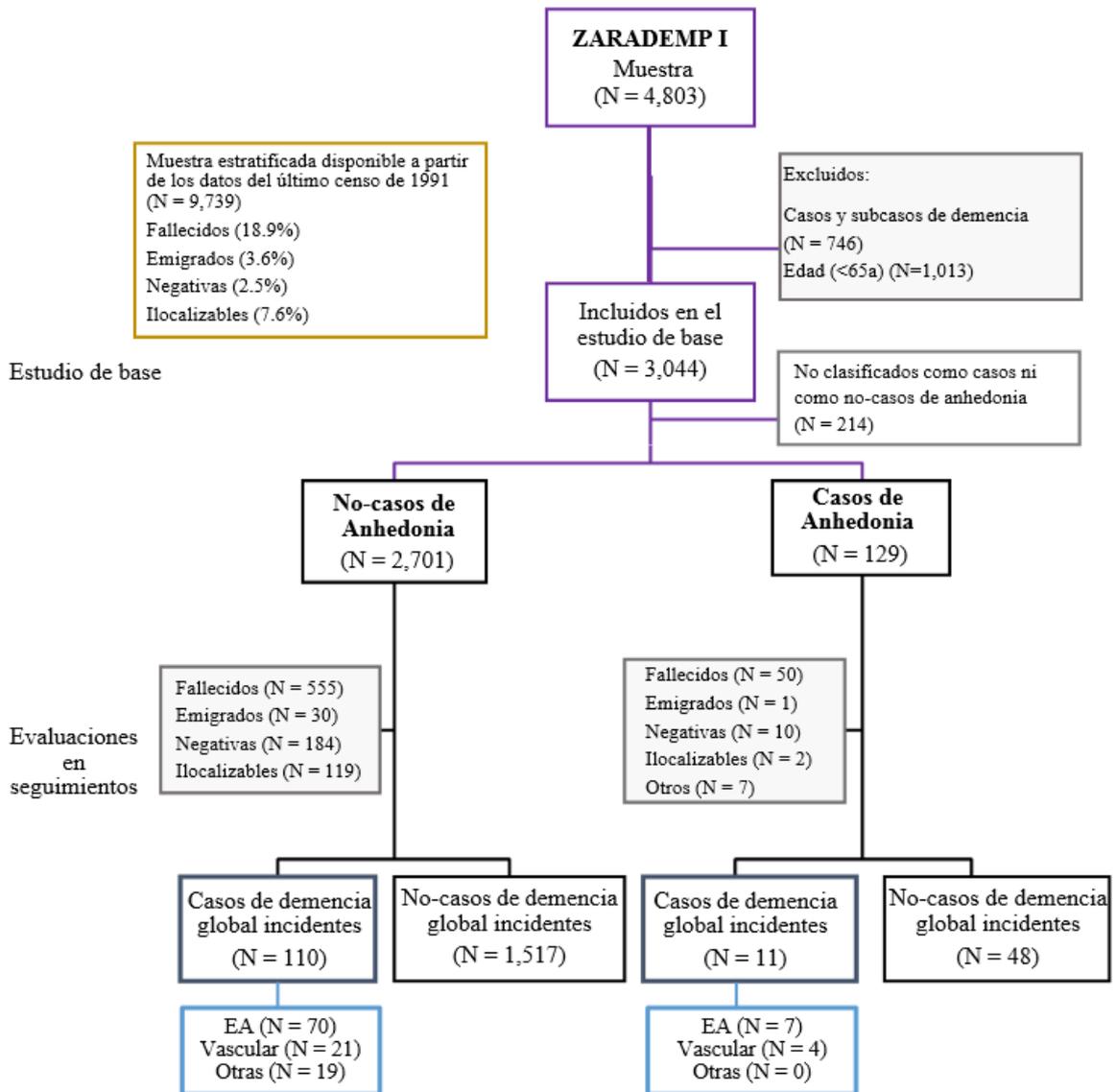
II.2.2. CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL

El objetivo de este trabajo coincide con el objetivo fundamental del Proyecto ZARADEMP, diseñado para el estudio de incidencia de demencias en el anciano y el estudio analítico de dichos casos incidentes (281). El diseño del estudio realizado para la presente tesis doctoral se ajusta al diseño general del Proyecto ZARADEMP, con algunas diferencias que expondremos a continuación.

Diseñamos un estudio analítico observacional de cohortes prospectivo para evaluar, en sujetos con anhedonia y sin este síntoma psicopatológico en el estudio de base (ZARADEMP-I), la incidencia de demencia y los subtipos más frecuentes (Enfermedad de Alzheimer, demencia vascular y otras) a lo largo del seguimiento (ZARADEMP-II, -III) (ver Figura II.2.2-1).

Para los análisis específicos realizados en el presente trabajo utilizamos criterios de exclusión más restrictivos, eliminando de la muestra del estudio de base (ZARADEMP-I) no sólo los casos prevalentes de demencia, sino también los sujetos con sospecha clínica de demencia y/o deterioro cognoscitivo, de forma que se incluyen únicamente en el análisis de seguimiento los sujetos “cognitivamente intactos” en el estudio de base o *baseline* (N=3,044). Adicionalmente, controlamos por la presencia de depresión dado que la manifestación psicopatológica anhedonia puede encontrarse configurando dicho trastorno afectivo. Además, delimitamos por la edad poblacional, ya que estábamos interesados en la población psicogerítrica de más de 65 años de edad con el objetivo de realizar un minucioso estudio de las características específicas de este grupo de personas mayores, por lo que aquellos sujetos menores de 65 años fueron excluidos (N=1,013).

FIGURA II.2.2.-1. Diseño específico del presente estudio



II.4 TRABAJO DE CAMPO

II.4.1 PROCEDIMIENTO DEL TRABAJO DE CAMPO

Una vez finalizado el muestreo, y preparado el banco de datos inicial (N = 9,739 sujetos), se procedió a la recogida de datos a través de los entrevistadores no profesionales o *lay interviewers*. El proceso del trabajo de campo descrito a continuación, se llevó a cabo de la misma forma a lo largo de las cuatro “olas” del Proyecto ZARADEMP finalizadas hasta el momento.

En primer lugar, se informó a los ancianos sobre el estudio mediante una carta personal firmada por los responsables del Proyecto ZARADEMP. A continuación, se concretó una cita mediante llamada telefónica cuando fue posible y, en caso contrario, se visitó su domicilio. Se realizaron hasta tres llamadas telefónicas alternando el horario de llamada con el fin de conseguir una cita con el sujeto a entrevistar. En el caso de no conseguir esa cita, se realizaron tres visitas domiciliarias antes de considerarse que existía un problema de dirección o que el individuo no había sido encontrado. En un pequeño número de ancianos que objetaron ser entrevistados, los investigadores *senior* contactaron personalmente con los individuos con el fin de conseguir la cita para la entrevista. Si el anciano había sido institucionalizado, era entrevistado en la correspondiente institución. Siguiendo la legislación española vigente, se obtuvo un consentimiento informado (ver Anexo C) de cada uno de los individuos participantes (o de un pariente cuando él o ella no podían comprender los términos del acuerdo). Se registró el teléfono familiar y la dirección, así como datos médicos y psiquiátricos relevantes proporcionados por la familia que pudieran ser utilizados en casos de rechazo o pérdida en las “olas” de seguimiento.

II.4.2 OLA I: ESTUDIO DE BASE O BASELINE (ZARADEMP-I)

En esta “ola” se utilizó un diseño epidemiológico de *screening*, el estudio de campo empezó en septiembre de 1994. Los *lay interviewers* administraron la Entrevista ZARADEMP, con todos sus instrumentos incorporados. En esta fase del estudio, también se midió la tensión arterial, la altura y el peso de cada individuo. Para ayudarse en el proceso diagnóstico, se utilizaron en algunos casos informes médicos, que a menudo guardan en el domicilio los pacientes españoles y que pueden incluir datos de laboratorio.

Las entrevistas tuvieron una duración entre 25 y 90 minutos. Los individuos fueron clasificados como “probables casos” en base a los puntos de corte globales del *Geriatric Mental State (GMS)* y/o a los puntos de corte estándar en el Examen Cognoscitivo Mini-Mental (ECMM), previamente comunicados y con unos buenos coeficientes de validez (285). Los puntos de corte utilizados se decidieron en base a un adecuado valor predictivo negativo. Además, los psiquiatras investigadores revisaron concienzudamente los datos de cada anciano supervisando individualmente a los *lay interviewers*, concluyendo finalmente el diagnóstico de “demencia”, “depresión” u “otros” en los “casos” detectados. Para el diagnóstico de demencia, fue preciso documentar un deterioro en actividades cotidianas debido precisamente al deterioro cognoscitivo. En los casos dudosos, los psiquiatras investigadores repitieron el examen en el domicilio del anciano.

Los “subcasos” de demencia también fueron diagnosticados, en base a puntuaciones *borderline* en los mismos instrumentos. Algunos de estos “subcasos” podrían ser casos incipientes de demencia, y por tanto podrían contaminar tanto el estudio de incidencia como el estudio de factores de riesgo en casos incidentes. Consecuentemente, fueron eliminados para las Olas II, III y IV.

II.4.3 OLAS II, III Y IV: ESTUDIO DE SEGUIMIENTO (ZARADEMP-II, -III Y -IV)

Los ancianos que no fueron considerados “casos” ni “subcasos” de demencia o deterioro cognoscitivo en la Ola I, forman la cohorte para los estudios de “seguimiento”, Ola II (o ZARADEMP-II), Ola III (o ZARADEMP-III) y Ola IV (o ZARADEMP-IV). La Ola II comenzó en enero de 1997, la Ola III en mayo de 1999 y la Ola IV en octubre 2006. En las tres “Olas” de seguimiento, se diseñó un estudio de cribado epidemiológico en dos fases.

En la Fase 1, los *Lay interviewers* administraron la Entrevista ZARADEMP y detectaron los “probables casos” con el mismo procedimiento descrito en la Ola I. Sin embargo, los entrevistadores fueron instruidos para ser “sensibles”, puesto que los falsos positivos podían corregirse en la segunda fase. Todos los “probables casos” de demencia fueron examinados en la Fase 2, una media de dos meses más tarde y de modo ciego a los resultados de la Fase 1, por psiquiatras investigadores estandarizados en los métodos. También fueron evaluados todos los “borderline no casos” según criterios GMS, para corregir posibles errores en el procedimiento de cribado y para minimizar el riesgo de falsos negativos. Se decidió un período de dos meses entre ambas fases en vista de la experiencia previa del grupo, para minimizar la posibilidad de falsos positivos de demencia debidos a síndromes cerebrales agudos.

Los psiquiatras utilizaron también la Entrevista ZARADEMP con sus instrumentos incorporados, incluyendo la Escala de Hachinski (286), para ayudar a discriminar entre demencia degenerativa primaria y demencia vascular. Los ancianos fueron examinados en su domicilio, con excepción de los que estaban institucionalizados o aquellos individuos que prefirieron venir para su examen a las dependencias del hospital. Para ayudar en el proceso diagnóstico, se realizó un examen neurológico y se utilizaron informes médicos cuando estaban disponibles. Cuando se consideró que la información proporcionada por el anciano o anciana seleccionados no era fiable, se entrevistó también a informadores externos.

Todos los probables “casos” incidentes y los casos dudosos de demencia identificados por los psiquiatras fueron presentados en un panel de psiquiatras, constituido por un mínimo de cuatro especialistas, que examinó toda la documentación disponible. Para el diagnóstico de “caso” incidente de demencia, y del tipo de demencia, se consideró necesario un acuerdo de al menos tres de los cuatro psiquiatras del panel. Aunque la experiencia previa en ZARADEMP-0 sugirió una dificultad de convencer a los ancianos para acudir al hospital para su evaluación, se programó también una Fase 3 o fase hospitalaria para confirmar el diagnóstico y tipo de demencia en tantos pacientes como fuese posible.

II.5 MUESTRA

II.5.1 TÉCNICAS DE MUESTREO Y TAMAÑO MUESTRAL DEL PROYECTO ZARADEMP EN FUNCIÓN DE LOS ERRORES TIPO I Y TIPO II

Se obtuvo una muestra aleatoria de la población censada en la ciudad de Zaragoza en el año 1991, tanto de hombres como mujeres de 55 o más años de edad. El único criterio para pertenecer a esta muestra fue superar esta edad. Esta población universo estaba constituida por 153,851 individuos, de los cuales 66,456 eran hombres (43.2%) y 87,395 mujeres (56.8%). La muestra fue estratificada por género y edad, en categorías de 5 años. Las siguientes consideraciones guiaron el diseño (258):

1. Las tasas de incidencia de demencia comunicadas en la bibliografía internacional con anterioridad al diseño del proyecto ZARADEMP arrojaban cifras considerablemente variables; calculando una tasa global de incidencia de un caso por 100 personas/año en base a los resultados del Estudio Zaragoza (ZARADEMP-0) (282).
2. Los estudios caso-control comunicados previamente, utilizaban casos hospitalarios o casos prevalentes, y las "odds ratios" diferían en relación con los distintos factores analizados.
3. La distribución de los potenciales factores de riesgo seleccionados también variaba considerablemente en los controles de los distintos estudios.

Puesto que el objetivo principal de este Proyecto era obtener medidas fiables de la asociación causa-efecto, se calculó un tamaño muestral para el estudio caso-control que permitiese la detección de un riesgo relativo [(RR)=3], con un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80% o más. En base a la bibliografía examinada, se consideró una frecuencia media de exposición a los factores de riesgo de un 5%, tomando el ejemplo del traumatismo craneoencefálico. Se han comunicado frecuencias más altas para factores como acontecimientos vitales significativos o antecedentes familiares de demencia, pero también frecuencias más bajas para factores como el síndrome de Down o la enfermedad de Parkinson (281).

Se consideró que el número adecuado de casos incidentes de demencia para tener una adecuada potencia estadística en los cálculos de riesgo, sería de 179 casos (287). Para obtener este número de casos, y teniendo en cuenta la tasa global de demencia esperada y los aspectos logísticos, tal como los recursos del grupo investigador y los tiempos del estudio, para coincidir

con otros proyectos incorporados en los estudios EURODEM, se consideró adecuado un seguimiento durante 5 años de aproximadamente 3,580 individuos sin demencia (258).

Para calcular el tamaño muestral inicial, este Proyecto también se apoyó en los siguientes datos de ZARADEMP (258,282): a) una prevalencia global de demencia esperada de un 5.5%; b) el alto valor predictivo negativo de los instrumentos de cribado (crucial en la Ola I, cuando había que seleccionar individuos sin demencia para el estudio de seguimiento), tal como las versiones españolas del *Mini Mental Status Examination* (MMSE) (288) (97.8%) y el *Geriatric Mental State* (GMS) (289) (98,3%); c) la tasa de no respuesta. Todos estos datos se conocían por estratos de edad (282). De modo similar, podían hacerse estimaciones sobre la distribución por género y edad de la población sobre la tasa anual esperada de migración (promedio) en los años 1986-1991, y sobre las tasas anuales de mortalidad, específicas por género y edad.

De acuerdo con esto, y considerando las expectativas menos optimistas, el tamaño muestral inicial, calculado para estimar la frecuencia de potenciales factores de riesgo con un error del 2%, fue de 10,916 individuos. Tras el primer año del estudio de campo se corrigió a 9,739 individuos, a la vista de los datos preliminares de prevalencia de demencia y deterioro cognoscitivo, la mortalidad, la tasa de no respuesta, la migración declarada en el censo y la migración detectada por los entrevistadores.

II.5.2 MUESTRA INICIAL

El primer banco de datos del Proyecto ZARADEMP, una vez realizado el muestreo, consistía en 9,739 sujetos mayores de 55 años (4,019 hombres y 5,720 mujeres), considerada una muestra suficientemente representativa para la generalización de los resultados a población general. Tras el muestreo y la construcción de esta primera base de datos, se procedió a llevar a cabo el estudio de campo. Tal como era de esperar, no todos los sujetos de la muestra inicial (N = 9,739) completarían la entrevista en cada una de las mediciones. La Tabla II.4.2., muestra la estratificación de la muestra inicial por grupos de 5 años de edad y género de los sujetos.

TABLA II.4.2. Estratificación del a muestra inicial según edad y sexo

TABLA II.4.2. Estratificación de la muestra inicial según edad y sexo			
	TOTAL	R*	DEM**
Varón 55-59	664	403	24
Mujer 55-59	789	436	37
Varón 60-64	665	378	16
Mujer 60-64	811	455	29
Varón 65-69	574	324	17
Mujer 65-69	841	433	48
Varón 70-74	503	255	23
Mujer 70-74	786	344	62
Varón 75-79	415	171	27
Mujer 75-79	756	241	91
Varón 80+	1,198	297	99
Mujer 80+	1,737	320	273
TOTAL	9,739	4,057	746
<p>Total: número de sujetos que fueron seleccionados del censo municipal.</p> <p>*R: número de sujetos que fueron entrevistados excluyendo los DEM.</p> <p>**DEM: número de "probables casos de demencia o deterioro cognoscitivo".</p>			

II.5.3 CAUSAS DE NO ENTREVISTA

Las causas de no entrevista han sido agrupadas en cuatro categorías:

- **ILOCALIZABLES:**

Se consideró como un sujeto ilocalizable, cuando no fue posible contactar con él o conseguir información sobre cómo y dónde poder hacerlo, tras realizar 3 intentos por teléfono a diferentes horas del día y 3 visitas a la dirección que constaba como su domicilio, también preferentemente a diferentes horas del día.

En cada una de estas visitas al domicilio, se intentaba obtener información sobre el paradero del sujeto a través de los vecinos. Si tras estas indagaciones se obtenía una nueva dirección, se iniciaba un nuevo ciclo de 3 llamadas telefónicas y 3 visitas a esa nueva dirección, recabando nuevamente información de los vecinos si fuese necesario, antes de considerar definitivamente al sujeto como ilocalizable.

En los casos en los que no constaba en los datos el número de teléfono del sujeto a entrevistar, se intentó localizar un número de teléfono a través de listas de abonados telefónicos, y si no era posible localizar ningún teléfono de contacto, se realizaban las diferentes visitas al domicilio del sujeto.

- **EMIGRADOS:**

Se consideró que un sujeto había emigrado cuando, al no localizar al sujeto, se averiguaba de forma concluyente que el sujeto estaba empadronado en otro municipio, o vivía fuera de la ciudad de Zaragoza o de sus barrios periféricos incluidos en el estudio.

Sin embargo, si se averiguaba que pasaba temporadas en Zaragoza o en alguno de esos barrios periféricos, se aplazaba la entrevista hasta que se pudiera realizar coincidiendo con esas temporadas.

- **NEGATIVAS:**

Se consideró como una negativa cuando el sujeto se negaba a participar o a concertar una cita o, una vez concertada, se quiso retirar del estudio y se negó a colaborar en la entrevista. También se consideraron como negativas, las entrevistas que no se pudieron realizar porque los familiares nos transmitieron la negativa del sujeto o no nos permitieron contactar con él.

Además, si era posible, se recogía información de los motivos aducidos por el sujeto para no participar en el estudio.

- **FALLECIDOS:**

Se consideró como un sujeto fallecido cuando, de forma fiable, se tenía constancia de que el sujeto había fallecido. Se indagó la causa del fallecimiento y se completó, en aquellos casos en que fue posible, un modelo resumido de entrevista específico para estos casos, en el que se recogían diferentes aspectos:

- Sobre el fallecimiento: fecha y causa última.
- Sobre los posibles factores de riesgo a estudio: antecedentes médicos y psiquiátricos, personales y familiares.
- Sobre la posible presencia de una demencia: si presentaba una demencia en el momento del fallecimiento y si esta fue la causa del fallecimiento. En cualquier caso, se preguntaba al informante el estado cognoscitivo y funcional del sujeto en los dos últimos años antes

del fallecimiento, además de realizarle las preguntas correspondientes de la sección de preguntas al informante de la entrevista ZARADEMP (sección 11, ver ANEXO A).

La Tabla II.4.3., resume los motivos de no respuesta, por sexo. En cada una de las tres olas, la proporción de no respuesta debida a rechazos fue significativamente más alta en mujeres, comparada con los varones.

TABLA II.4.3. **Motivos de no respuesta según el sexo en las tres “olas”**

TABLA II.4.3. Motivos de no respuesta según el sexo en las tres “olas”									
	Emigrados		Fallecidos		Ilocalizables		Negativas		Total
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N
ZARADEMP I*									
Mujeres	220	(7.5)	968	(32.8)	473	(16.0)	1,289	(43.7)	2,950
Varones	127	(6.4)	874	(44.1)	269	(13.6)	712	(35.9)	1,982
Total	347	(7.0)	1,842	(37.3)	742	(15.0)	2,001	(40.6)	4,932
ZARADEMP II									
Mujeres	32	(7.2)	124	(28.0)	45	(10.1)	242	(54.6)	443
Varones	33	(8.6)	161	(42.0)	29	(7.6)	160	(41.8)	383
Total	65	(7.9)	285	(34.5)	74	(9.0)	402	(48.7)	826
ZARADEMP III									
Mujeres	36	(9.0)	118	(29.6)	58	(14.5)	187	(46.9)	399
Varones	31	(8.7)	174	(48.6)	47	(13.1)	106	(29.6)	358
Total	67	(8.9)	292	(38.6)	105	(13.9)	293	(38.7)	757
* Se eliminaron 4 entrevistas en el control de calidad									

II.5.4 MUESTRA FINAL DEL ESTUDIO ZARADEMP-I

Debido a las causas de no entrevista, de la muestra inicial (N = 9,739), un total de 4,803 individuos completaron la Ola I (ZARADEMP-I) del estudio, que constituye la muestra “real” y definitiva del estudio de base. La Tabla II.4.4.-1., muestra la distribución por género y grupo de edad en el momento de la entrevista.

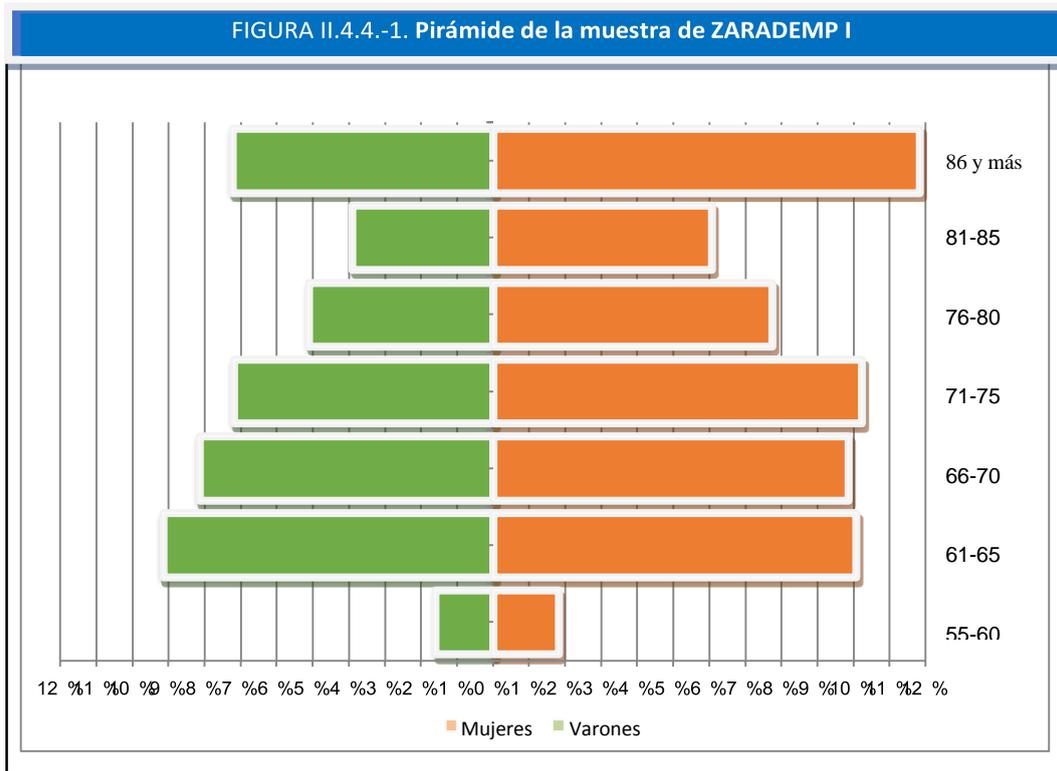
TABLA II.4.4.-1. Distribución de la muestra según edad y sexo en las cuatro “olas”

TABLA II.4.4.-1. Distribución de la muestra según edad y sexo en las cuatro “olas”						
	ZARADEMP-I			ZARADEMP-II		
Edad	Varones	Mujeres	Total	Varones	Mujeres	Total
55-59	77	88	165	0	0	0
60-64	439	484	923	254	279	533
65-69	391	474	865	333	382	715
70-74	345	492	837	293	358	651
75-79	245	372	617	218	317	535
80+	535	861	1,396	350	453	803
Total	2,032	2,771	4,803	1,448	1,789	3,237

	ZARADEMP-III			ZARADEMP-IV		
Edad	Varones	Mujeres	Total	Varones	Mujeres	Total
55-59	0	0	0	0	0	0
60-64	68	77	145	0	0	0
65-69	272	295	567	0	0	0
70-74	263	291	554	150	158	308
75-79	196	292	488	166	188	354
80+	262	387	649	206	329	535
Total	1,061	1,342	2,403	522	675	1,197

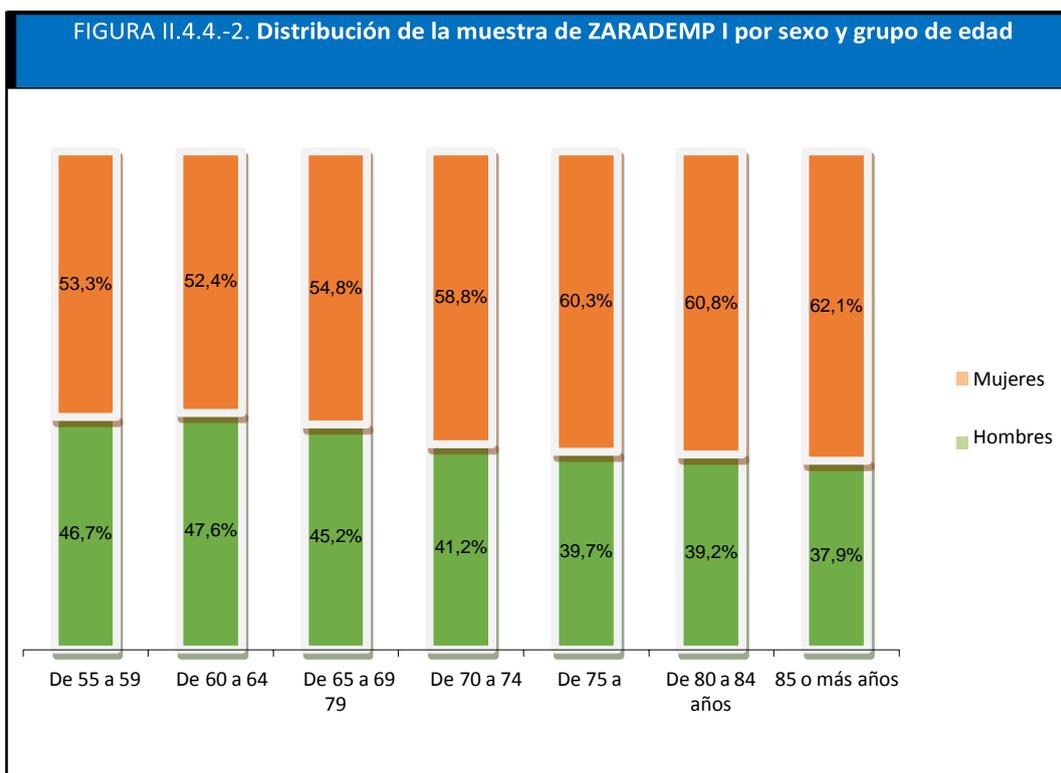
En la Figura II.4.4.-1., puede observarse la pirámide poblacional de la muestra de ZARADEMP- I (estudio de base o *baseline* del Proyecto ZARADEMP).

FIGURA II.4.4.-1. Pirámide de la muestra de ZARADEMP I



En la Figura II.4.4.-2., puede observarse la distribución por sexo y grupo de edad de la muestra de ZARADEMP I (estudio de base o *baseline* del Proyecto ZARADEMP).

FIGURA II.4.4.-2. Distribución de la muestra de ZARADEMP I por sexo y grupo de edad



La Tabla II.4.4.-2., muestra otras características demográficas de los ancianos de la muestra. La mayoría de ellos estaban casados o eran viudos en el momento de la entrevista y la mayoría tenían una limitada escolarización.

Tras eliminar los “casos” y “subcasos” de demencia (N=742) para el seguimiento, se invitó a participar a 4,061 individuos en la Ola II, que fue completada por 3,237 de ellos, con una tasa de rechazo del 9.9% (N=402).

Tres mil ciento sesenta individuos fueron invitados a participar en la Ola III, que fue completada por 2,403 de ellos, con una tasa de rechazo del 9.3% (N=293).

TABLA II.4.4.-2. Características sociodemográficas de la muestra en las cuatro “olas”

TABLA II.4.4.-2. Características sociodemográficas de la muestra en las cuatro “olas”								
	ZARADEMP I		ZARADEMP II		ZARADEMP III		ZARADEMP IV	
CARACTERÍSTICA	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
ESTADO CIVIL								
Soltero	389	(8.1)	228	(7.0)	185	(7.7)	83	(6.9)
Casado / Pareja	2,796	(58.2)	2,013	(62.2)	1,468	(61.1)	885	(73.9)
Viudo	1,494	(31.1)	908	(28.1)	692	(28.8)	196	(16.4)
Separado / Divorciado	65	(1.4)	50	(1.5)	40	(1.7)	20	(1.7)
Religioso	45	(0.9)	31	(1.0)	17	(0.7)	11	(0.9)
Sin datos	14	(0.3)	7	(0.2)	1	(0.0)	2	(0.2)
TOTAL	4,803		3,237		2,403		1,197	
NIVEL EDUCATIVO								
Sin estudios	521	(10.8)	243	(7.5)	151	(6.3)	54	(4.5)
Primarios completos	1,729	(36.0)	1,102	(34.0)	795	(33.1)	550	(46.0)
Primarios incompletos	1,778	(37.0)	1,285	(39.7)	978	(40.7)	367	(30.7)
Bachillerato	363	(7.5)	297	(9.2)	240	(10.0)	89	(7.4)
Universitarios	354	(7.3)	288	(8.9)	226	(9.4)	131	(10.9)
Sin datos	58	(1.2)	22	(0.7)	13	(0.5)	6	(0.5)
TOTAL	4,803		3,237		2,403		1,197	

II.6 DESCRIPCIÓN DE LOS INSTRUMENTOS

II.6.1 LA ENTREVISTA ZARADEMP

Para la realización del proyecto ZARADEMP, se diseñó una entrevista semiestructurada, cuya fiabilidad y validez ha sido constatada previamente por nuestro grupo. La entrevista ZARADEMP recoge la información sobre diferentes aspectos relevantes para los objetivos de estudio de este sector de la población (Ver Anexo A). La Tabla II.5.1., muestra las secciones de información que fueron recogidas.

TABLA II.5.1. Secciones de la Entrevista ZARADEMP

TABLA II.5.1. Secciones de la Entrevista ZARADEMP
01. ENTREVISTADOR Y ENTREVISTA
02. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS
03. ESTADO DE SALUD
04. EXAMEN COGNOSCITIVO MINI-MENTAL (ECMM)
05. ANTECEDENTES MÉDICOS PERSONALES
06. ANTECEDENTES MÉDICO/PSIQUIÁTRICOS FAMILIARES
07. MEDICIONES
08. EXPLORACIÓN PSIQUIÁTRICA (GMS-B, HAS)
09. ANTECEDENTES PSIQUIÁTRICOS PERSONALES
10. STATUS FUNCIONAL
11. PREGUNTAS AL INFORMANTE
12. CONSIDERACIONES FINALES
13. ÍTEMS DE OBSERVACIÓN GMS
14. FIABILIDAD
15. RESUMEN FINAL (ENTREVISTADOR)
16. DIAGNÓSTICO (ENTREVISTADOR)
17. * RESUMEN FINAL (PSIQUIATRA)
18. * CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DEMENCIA DSM-IV
19. * DIAGNÓSTICO (PSIQUIATRA)
* Secciones incluidas en las entrevistas de seguimiento (ZARADEMP- II, -III, -IV y -V)

A continuación, se enuncian y se describen los instrumentos que se encuentran en dicha entrevista y que aportan los datos necesarios para el propósito del presente estudio. Todos estos instrumentos internacionales han sido estandarizados previamente en España, por nuestro grupo investigador o por otros grupos de relevancia.

-  Examen Cognoscitivo Mini-Mental de 30 ítems (ECMM-30).
-  Geriatric Mental State (GMS-B).
-  History and Aetiology Schedule (HAS).
-  El sistema computerizado AGECAAT.
-  Índice para las Actividades Básicas de la Vida Diaria de Katz.

- ✚ Escala de Actividades Instrumentales de la Vida Diaria de Lawton y Brody.
- ✚ Cuestionario EURODEM de factores de riesgo de demencia.

II.6.2 MINI-EXAMEN COGNOSCITIVO (MEC) o EXAMEN COGNOSCITIVO “MINI-MENTAL” (ECMM) DE 30 ITEMS

Este instrumento, ampliamente utilizado en todo el mundo, fue desarrollado por Folstein y colaboradores en 1975 (288): el Mini-Mental State Examination (MMSE); y ha llegado a convertirse, con el paso del tiempo, en el instrumento de cribado de las funciones cognitivas más usado internacionalmente, sobre todo en el marco de estudios epidemiológicos.

En 1980, el instrumento fue validado por Lobo y cols. en diferentes muestras de nuestro medio (pacientes geriátricos, neurológicos, psiquiátricos y médicos), para su utilización en nuestro contexto social y cultural (290). De esa manera, fue desarrollado el Mini-Examen Cognoscitivo o Examen Cognoscitivo “Mini-Mental” (MEC o ECMM) en su versión en lengua española (291), versión incluida en la Entrevista ZARADEMP (Ver en el Anexo A: Entrevista ZARADEMP, páginas 8-9 de la misma).

Se trata de un test breve, que no sólo detecta déficits cognoscitivos globales, sino que explora además áreas intelectivas específicas: orientación temporal y espacial, memoria de fijación y evocación, ejercicios de concentración y cálculo, y aspectos lingüísticos, tanto en la construcción como en la abstracción del lenguaje. De esta manera, todos estos factores son evaluados sobre una puntuación máxima de 30 puntos, siendo la interpretación inmediata (291).

Tal como fueron calculados, comprobados y publicados por Lobo y su equipo en un segundo estudio de re-validación y re-estandarización (240), los puntos de corte varían según la edad del sujeto: 27/28 para adultos no geriátricos, y 23/24 para los sujetos de 65 o más años. Este instrumento puede utilizarse, con las debidas correcciones, en individuos con déficits visuales, individuos analfabetos y en sujetos con otros déficits o características diferenciales específicas (291).

En diversos estudios, entornos clínicos y epidemiológicos, el ECMM ha demostrado su utilidad y sencillez de aplicación (se puede aplicar en la cabecera del enfermo con una breve formación), su brevedad (diez minutos son suficientes para completarlo, en la mayoría de los casos), y unos buenos coeficientes de sensibilidad, especificidad y poder discriminativo. Estos datos han sido ya publicados (240), por lo que no nos extenderemos en su comentario.

Sin embargo, el hecho de carecer de valores del 100% en cuanto a sensibilidad y especificidad, indica que puede haber falsos positivos y negativos. Entre las posibles causas de los falsos positivos están: la edad avanzada, la escolarización deficiente, los problemas de psicastenia, las simulaciones, la apatía, y los casos de trastornos depresivos graves. Por otra parte, las lesiones focales del sistema nervioso central y un nivel educacional previo elevado pueden alterar el rendimiento del ECMM, dando lugar a falsos negativos.

II.6.3 GERIATRIC MENTAL STATE (GMS-B)

El Geriatric Mental State (GMS) es el instrumento de evaluación psiquiátrica más ampliamente utilizado en investigación en población geriátrica (292). El GMS es una entrevista clínica semiestructurada para evaluar el estado mental del individuo, y ha sido adaptado y estandarizado con éxito a través de diferentes culturas; únicamente se encontraron cifras pobres de especificidad en la India y una sensibilidad Infra-óptima en Latinoamérica (292).

Se seleccionaron en este estudio diferentes secciones del GMS-B, una versión abreviada para su utilización en población general, en su versión española, para ser administrada por *Lay interviewers* (293). El instrumento cubre importantes áreas sintomáticas de los trastornos más frecuentes en la población general, y se le puede aplicar el programa computerizado AGECAT (289) (Ver Anexo A; Entrevista ZARADEMP; páginas 23-31).

El “punto de corte global”, discrimina entre “no casos” y “casos”. La fiabilidad y validez de la versión española del GMS-B, tras las oportunas traducción y contra-traducción, han sido previamente comunicadas en muestras hospitalarias y en población general, tanto en su utilización por *Lay interviewers* como por psiquiatras (293,294).

Se exploraba, fundamentalmente, la presencia de demencia, depresión o ansiedad (293,294). Para las áreas cognoscitivas, se administran tres secciones: “orientación”, “memoria” y “concentración”, que se completaron en nuestro estudio con el ECMM y otras pruebas complementarias en los “probables casos” [Test del reloj (295,296) y SIDAM (297,298)]. Entre las secciones que exploran la afectividad, la principal es la referida a los síntomas depresivos, aunque sin dejar de lado otros aspectos como “síntomas somáticos”, “soledad”, “sentimientos de culpa”, “lentitud” y “pérdida de interés”. La exploración de los trastornos de angustia/ansiedad, se realiza en las secciones de “preocupación”, “ansiedad general”, “tensión”, “irritabilidad” y “síntomas neurovegetativos”.

También se incluyen secciones que exploran posibles trastornos psicóticos, como “dificultades de pensamiento”, “persecución”, “distorsión de la percepción” y “fenómenos alucinatorios”, que pueden estar asociados con los procesos de deterioro cognoscitivo.

A posteriori, el entrevistador debe valorar las posibles dificultades de comunicación, tanto patológicas como no, que se hayan objetivado durante la entrevista, y hacer un juicio sobre la fiabilidad de los datos obtenidos en base a lo observado en el paciente. Entre las diferentes secciones se encuentran distribuidos varios ítems de observación, que prescinden totalmente de la subjetividad del entrevistado y que se basan en lo observado por el examinador. El psiquiatra supervisor revisa los casos dudosos, y garantiza la fiabilidad y la validez de los resultados obtenidos por el entrevistador.

Este instrumento, integrado en la Entrevista ZARADEMP, tiene un contenido psicopatológico adecuado y representativo de los trastornos psiquiátricos de la edad geriátrica, y genera suficiente información para efectuar un diagnóstico psiquiátrico, no solo sobre signos y síntomas, sino que ayuda a discriminar claramente entre los “casos” y las personas sanas. Es además un instrumento manejable en cuanto a su formato y tiempo de aplicación.

Para finalizar, el GMS también prevé la posibilidad de que el sujeto se encuentre en estado grave o incluso inconsciente, en cuyo caso la entrevista debe ser completada en sus secciones observables, sobre todo en los apartados referidos a las dificultades de comunicación.

II.6.4 HISTORY AND AETIOLOGY SCHEDULE (HAS)

El History and Aetiology Schedule (HAS) es un método estandarizado de recogida de datos, tanto de la historia clínica como de posibles etiologías de enfermedad, a partir de un informador o del mismo individuo, cuando se juzga que este último es fiable. Se concentra en aquellos rasgos que se espera sean relevantes para el diagnóstico psiquiátrico en personas ancianas, y resulta crucial para complementar el GMS y facilitar un proceso diagnóstico, como el que se hizo en este estudio, con el sistema DSM-IV (299). Se ha desarrollado un método diagnóstico computerizado aplicable a la entrevista psiquiátrica estandarizada, el HAS-AGECAT, y se ha comunicado un buen grado de acuerdo ($Kappa=0,76$) cuando el psiquiatra estandarizado utilizaba la versión española (300).

En la Entrevista ZARADEMP se han integrado diferentes secciones del HAS (Ver en el Anexo Entrevista ZARADEMP; páginas 32-33), ya que, además de la recogida de datos sobre el

estado mental, son fundamentales los datos proporcionados por este instrumento para distinguir los diferentes estados y para subclasificar los diagnósticos.

En las secciones incluidas en la entrevista, se recogen datos de anamnesis del paciente, tanto las características del trastorno actual (comienzo, duración, forma de comienzo, evolución, tratamientos recibidos, etc.) como datos de la historia personal psiquiátrica previa; lo que nos permite tener una información muy detallada de su evolución clínica, haciendo especial hincapié en los trastornos cognoscitivos y afectivos.

La versión española, se obtuvo mediante un sistema equivalente al utilizado con el GMS, con el correspondiente proceso de traducción y contra-traducción. El sistema de valoración y corrección de los datos recogidos es asimismo muy similar al del GMS.

II.6.5 EL SISTEMA COMPUTARIZADO AGE CAT

El *Automated Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy* (AGECAT) (293), es un programa computerizado que analiza los datos GMS. En el estadio I del algoritmo del AGE CAT, el programa agrupa los ítems del GMS en “síntomas componentes”, agrupados a su vez en ocho “clusters” (o “síndromes”) diagnósticos. En el estadio II, todos los niveles en cada “cluster” se comparan entre sí y se genera un diagnóstico principal y, cuando procede, un diagnóstico alternativo.

Analizando este instrumento más en detalle, tras condensar en 150 síntomas individuales la entrevista, aquellos a su vez son condensados en 31 grupos, teniendo en cuenta no sólo su relevancia clínica, sino también su contribución al diagnóstico final de un síndrome particular. Estos grupos se combinan para formar niveles de confianza diagnóstica de 0 a 5 en la mayoría de los casos, y así conformar ocho síndromes diferentes. Estos niveles de confianza se comparan de acuerdo con un sistema jerárquico de los síndromes, empezando por el orgánico y acabando con el referido a la ansiedad, para llegar a producir el diagnóstico principal, un diagnóstico secundario y, si procede, otro alternativo; así como los niveles de confianza de los ocho “clusters” sindrómicos.

Cuando se desarrolló el AGE CAT, todas las decisiones fueron tomadas usando un criterio clínico, y no basadas en el análisis estadístico de los datos.

Se desarrolló un sistema teórico de la experiencia clínica y, tras la correspondiente traducción a un lenguaje informático, se probó contra los datos existentes de diferentes

muestras.

El sistema AGE CAT utiliza, en los diferentes estadios del proceso, tanto el sistema diagnóstico de los algoritmos y árboles de decisión, como el de comparación de niveles de síntomas. Los puntajes de los grupos, obtenidos por suma de los puntajes de los componentes incluidos, se usan jerárquicamente, según criterios clínicos, para producir niveles de confianza de los “clusters” sindrómicos (en general, del 0 al 5: a mayores niveles, mayor confianza diagnóstica). La comparación del método con el juicio de psiquiatras experimentados, muestra que niveles de 3 o más en un síndrome, representan un “caso”. El manejo de los pacientes geriátricos puede resultar difícil cuando coexiste patología en dos o más síndromes, pero el AGE CAT indica, no sólo la distinción “caso”/“no caso”, sino además los niveles en cada uno de los síndromes.

La siguiente etapa, consiste en la comparación de los niveles sindrómicos producidos en el estadio anterior. El proceso se halla jerarquizado, comenzando la comparación del nivel orgánico contra el de esquizofrenia, y continuando de la misma manera hasta concluir las comparaciones entre todos los síndromes. El orden jerárquico de los “clusters” sindrómicos que hemos utilizado en este estudio es el siguiente: “organicidad” (que se corresponde con el diagnóstico de demencia), “depresión psicótica” (que puede ser asimilable con la depresión mayor) y “depresión neurótica” (que puede ser asimilable con la depresión menor o distimia) (301). Los “clusters” neuróticos se desprecian si se alcanza un nivel de confianza elevado en cualquiera de los “clusters” psicóticos. Con respecto a los criterios diagnósticos, aunque parte de los definidos en el DSM-III fueron incluidos, no se puede decir que el AGE CAT siga completamente dichos criterios. El AGE CAT reconoce un “caso” diagnóstico, que requiere alguna intervención, a partir de un nivel de confianza 3 o más en alguno de los “clusters” sindrómicos. Por ello, en la comparación de los resultados AGE CAT con la opinión de psiquiatras experimentados, es de esperar que el primero tienda a sobrediagnosticar los trastornos. Asimismo, los puntajes 1 y 2 representan “subcasos”, y existe evidencia de que puede ser un método adecuado para identificar estadios precoces de enfermedad (293).

Con el fin de adaptar la versión española del GMS al sistema computerizado de diagnóstico AGE CAT, se establecieron los oportunos contactos con los autores, mediante estancias de miembros del equipo en el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Liverpool, estandarizándose personalmente en el método y profundizando, entre otros aspectos, en aquellos destinados a un perfecto acoplamiento del AGE CAT en España (300,302).

II.6.6 STATUS FUNCIONAL

II.6.6.1 Escala de Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (AIVD) (Lawton y Brody)

La escala de Lawton y Brody es un instrumento heteroadministrado (303) que permite valorar la capacidad del sujeto para realizar las AIVD necesarias para vivir de manera independiente.

Se valoran diferentes áreas como: la capacidad para realizar llamadas telefónicas, el uso de pequeñas cantidades de dinero, el uso del transporte público, el responsabilizarse de la toma de medicación, el orientarse en calles familiares, el realizar tareas domésticas sencillas (uso de electrodomésticos, hacer café), el preparar la comida y el lavar la ropa.

Tiene una buena validez concurrente (304) con otras escalas de AIVD y con escalas de valoración cognoscitiva como el MMSE. Desde su creación ha servido de modelo a escalas posteriores de AIVD (305) pese a lo cual sigue siendo la escala más recomendada para la valoración de AIVD.

Es una escala sencilla, breve y de fácil aplicación. En nuestro país ha sido utilizada en múltiples estudios tanto para la valoración geriátrica como para definir las cualidades métricas de otras escalas de AIVD (306–310).

II.6.6.2 Índice para las Actividades Básicas de la Vida Diaria (ABVD) (Katz)

El Índice de Katz es una escala heteroadministrada (311) ampliamente difundida para la valoración funcional del anciano. Los estudios realizados en España, confirman su validez y su fiabilidad (312), así como su utilidad en nuestro medio (313). Permite evaluar la autonomía de las personas ancianas en seis ABVD.

Los seis ítems están ordenados jerárquicamente, incluyendo los niveles más elementales de función física (comer, uso del baño y control de esfínteres) y los inmediatamente superiores (asearse, vestirse y caminar). En concreto se recogen datos referentes a: independencia para el baño, el vestido, el uso del W.C., la movilidad, la continencia de esfínteres y la alimentación.

Se seleccionó este índice porque probablemente se trate del índice de ABVD más utilizado (314). De hecho, es el patrón estándar (*gold standard*) con el que habitualmente se

compara la validez concurrente de otras escalas de valoración funcional (315).

II.6.6.3 Valoración de afectación de la esfera social

Se valora la participación en actos sociales o comunitarios y la realización de habilidades especiales, aficiones o hobbies.

La disminución de las actividades de ocio o de las relaciones sociales se ha relacionado con padecimiento de trastornos mentales y del comportamiento en población anciana.

II.6.6.4 Instrucciones para valorar las actividades cotidianas

No había preguntas estructuradas para rellenar estas secciones en la Entrevista ZARADEMP. Se instruyó a los entrevistadores para formularlas como consideraran necesario para adquirir la información suficiente para rellenar las tablas completamente. Se proponía utilizar las frases del glosario para poner ejemplos.

La información que se pretendía recoger era si existía deterioro en las actividades cotidianas sobre el nivel previo de actividades que se realizaban anteriormente. La información se debía recoger de la forma más objetiva posible. En los "casos" era útil la presencia de un informante.

Se recomendaba evitar, en lo posible, la puntuación "3" ("Nunca lo hace"), indagando qué pasaría si lo tuviese que realizar, y puntuar 0, 1, 2 basándose en dicha información. Aunque en nuestro entorno es posible que, en esos rangos de edad, los entrevistados varones no realicen algunas labores del hogar, esto no debía darse por hecho. Del mismo modo, no debía asumirse que un sujeto discapacitado o dependiente para una de las actividades hubiera de serlo en todas las demás o, al contrario, que un sujeto sano fuera totalmente independiente en todas las áreas. No debían hacerse juicios previos a la obtención de la información y cada actividad de la tabla debía preguntarse específicamente y ser calificada independientemente de las demás.

Se instruyó a los entrevistadores para que valoraran fundamentalmente la discapacidad debida al deterioro cognoscitivo.

Se detallaron en el glosario los criterios para valorar el grado de dependencia (definiciones y diferencias entre las codificaciones "1" y "2" en ambas tablas) para cada

actividad.

Para las AIVD son los siguientes:

- **Uso de pequeñas cantidades de dinero.** Disminución de la capacidad para llevar las cuentas de la casa y disminución de la habilidad para el manejo y planificación de asuntos financieros (bancos, etc.):

1= Se confunde a veces en los cambios. Deben acompañarle al banco aunque aún se ocupa de asuntos financieros con ayuda.

2= No puede hacer la compra por incapacidad en el uso del dinero. No puede ocuparse de sus cuentas/bancos.

- **Realizar llamadas telefónicas.**

1= Hace uso habitual del teléfono pero ocasionalmente confunde números, tiene dificultades en marcarlos, etc. Recoge las llamadas pero en ocasiones olvida el mensaje o no sabe dar una respuesta adecuada.

2= Las dificultades anteriores son muy frecuentes o ha perdido la capacidad total de manejar el teléfono. No sabe marcar ni buscar los números. Si coge el teléfono no se entera del mensaje.

- **Uso del transporte público.**

1= Puede usarlo pero ocasionalmente se confunde de línea, se pasa de parada o tiene que preguntar.

2= Las dificultades anteriores son muy frecuentes o es incapaz de coger por sí mismo un autobús o un taxi.

- **Responsabilizarse de la toma de medicación.**

1= Toma la medicación solo pero le ayudan a prepararla y/o tienen que recordarle a veces la toma.

2= Por sí mismo no puede tomar medicación (sistemáticamente no se acuerda o se confunde en lo que debe tomar).

- **Orientación en calles familiares.** (Valorar si perderse o vagar sin rumbo es ahora una característica del comportamiento del sujeto. No valorar si el sujeto se ha mudado recientemente al vecindario, quizás para ingresar en una residencia, etc.

Valorar si el sujeto estaba ya familiarizado con el vecindario pero ahora se pierde en él).

1= Se ha perdido en calles no familiares pero por las que anteriormente se había manejado (barrio de los hijos, centro de la ciudad...).

2= Se ha perdido en calles familiares (tiene que preguntar a alguien, le han tenido que llevar a casa...).

- **Realizar tareas domésticas sencillas (hacer café, usar electrodomésticos...).** Comete errores en las tareas habituales: olvida apagar la luz, el butano, etc. Dificultades en hacer la compra (no recuerda o se equivoca en los productos que debe comprar, ...):

1= Errores ocasionales en dichas tareas.

2= Errores sistemáticos.

- **Preparar las comidas.**

1= En ocasiones ha dejado quemarse la comida o la hace cada vez más sencilla pero sigue manteniendo dicha actividad.

2= Apenas se ocupa de esta actividad por errores frecuentes.

- **Lavar la ropa.**

1= Olvidos y errores ocasionales en la planificación de la colada y en el manejo de la lavadora pero sigue haciéndolo con ayuda.

2= Errores frecuentes o incapacidad de ocuparse de esta actividad.

Para las ABVD son los siguientes:

- **Incontinencia.** Falta de retención de orina y/o heces.

1= Incontinencia ocasional.

2= Usa pañal o deben recordarle constantemente el uso del baño.

- **Vestirse.**

1= Fallos ocasionales al vestirse, abotonarse, atarse los zapatos...

2= Errores en la secuencia o incapacidad total.

- **Lavarse.**

1= Ayuda para baño completo o tareas complejas (afeitarse, cortarse uñas...).

2= Dificultades en el aseo diario.

- **Alimentarse.**

1= Dificultades en el manejo de cubiertos.

2= Ha de ser alimentado.

- **Ir al servicio**

1= Ocasionalmente precisa ayuda para ir al servicio.

2= Incapaz de ir.

- **Trasladarse (cama, silla, coche).**

1= Precisa ayuda para entrar y salir de la cama, levantarse de la silla, etc.

2= Apenas puede realizar desplazamientos por la casa solo.

Todos estos apartados e instrumentos se incluyen en la Entrevista ZARADEMP (Ver Anexo A: páginas 34 y 35)

II.6.7 CUESTIONARIO EURODEM DE FACTORES DE RIESGO

El Cuestionario de Factores de Riesgo utilizado en este estudio, fue diseñado por el Grupo de trabajo EURODEM (316,317). El instrumento puede ser utilizado por entrevistadores no profesionales entrenados ("*Lay interviewers*"), e intenta incluir información relacionada con los siguientes potenciales factores de riesgo de demencia: antecedentes médicos, incluyendo enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial, infarto de miocardio, angina), accidentes cerebrovasculares (ACV), traumatismos craneoencefálicos, epilepsia, síndrome de Down, enfermedad de Parkinson, diabetes mellitus y enfermedades tiroideas; menopausia; antecedentes psiquiátricos (depresión); hábitos tabáquicos y de alcohol; utilización de medicamentos, incluyendo psicofármacos; y antecedentes de salud general. Cada ítem en la entrevista ha sido definido operativamente, de acuerdo con criterios previamente acordados en el Grupo EURODEM.

La Entrevista ZARADEMP incorpora además una sección de examen físico, contrastada por los entrevistadores, que incluye: la toma de tensión arterial, siguiendo los estándares de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (318), y la medición de la altura y el peso de cada individuo.

II.7 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

Todas las variables empleadas para este estudio han sido codificadas a partir de la información recogida en la Entrevista ZARADEMP (Ver Anexo A).

II.7.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

II.7.1.1 Edad

Para el análisis de los datos se utiliza la edad en el momento de la entrevista, calculada a partir de la fecha de realización de la entrevista y la fecha de nacimiento del sujeto, obtenida del Censo Municipal de la Ciudad de Zaragoza. Este cálculo se lleva a cabo para lograr la sincronía con la medición del resto de la información recogida y para evitar errores causados por los entrevistadores.

II.7.1.2 Sexo

El sexo de los sujetos de la muestra es comunicado a los entrevistadores antes de la entrevista, partiendo de la información del Censo Municipal de la ciudad de Zaragoza. No obstante, es comprobado por el entrevistador con el fin de subsanar posibles errores del Padrón Municipal. Se trata de una variable dicotómica o binaria, con los valores “varón” y “mujer”.

II.7.1.3 Máximo nivel de estudios alcanzados

Hace referencia al máximo nivel de estudios formales completados. Es decir, los realizados dentro de un sistema de educación formal (escuela, universidad, etc.). No incluye aquellos realizados por su cuenta. El entrevistador fue familiarizado con las distintas valoraciones que incluye esta pregunta, de forma que se pudiera escoger fácilmente la respuesta apropiada. Originalmente, fue codificado en nueve niveles:

- Ninguno
- Primarios incompletos
- Primarios completos
- FP incompleta
- FP completa

- Bachillerato incompleto
- Bachillerato completo
- Graduado/Diplomado
- Licenciado/Superior

Para evitar categorías con un número pequeño de sujetos en el análisis multivariado, en este estudio condensamos en tres los niveles anteriores:

- Ninguno (sin estudios)
- Primarios
- Superiores

En la categoría “primarios”, se incluyen los sujetos con estudios primarios completos e incompletos; en la categoría “superiores”, se incluyen los estudios de FP completos e incompletos, los de Bachillerato completos e incompletos y los de Graduado/Diplomado y Licenciado/Superior.

II.7.1.4 Estado civil

Hace referencia al estado civil de los sujetos, se decidieron cinco posibilidades exclusivas entre sí:

- Soltero
- Casado/pareja
- Separado/divorciado
- Viudo
- Religioso

En el presente estudio se agruparon las categorías “soltero” y “religioso”.

II.7.1.5 Tipo de convivencia

Esta variable fue categorizada en cuatro niveles en función de con quién reside la persona entrevistada:

- Solo
- Cónyuge
- Hijos

- Otros

En el presente estudio se agruparon las categorías “cónyuge”, “hijos” y “otros”, resultando una variable dicotómica con los niveles “solo” y “acompañado”.

II.7.2 FACTORES DE RIESGO Y ENFERMEDADES VASCULARES

II.7.2.1 Hipertensión arterial

Los criterios utilizados para identificar la hipertensión en los sujetos estudiados, corresponden a los ítems 05006 de la sección 5ª (toma medicación antihipertensiva (AHT) en el momento de la entrevista) y 07001-07004 de la sección 6ª de la Entrevista ZARADEMP (dos tomas de tensión arterial espaciadas por un intervalo de dos minutos) (Ver Anexo A).

Si el sujeto informó tomar AHT y/o mostraba cifras elevadas de tensión arterial (TAS media \geq 140 o una TAD media \geq 90), fue codificado como caso de hipertensión arterial (HTA).

II.7.2.2 Diabetes Mellitus

En esta variable se utilizaron los ítems 05071-75 de la sección 5ª de la Entrevista ZARADEMP (diagnóstico de diabetes y tratamiento pautado) (Ver Anexo A).

Fueron codificados como casos de esta enfermedad, los sujetos que referían un diagnóstico médico de Diabetes Mellitus y seguían algún tipo de tratamiento específico (dieta, hipoglucemiantes orales o insulina).

II.7.2.3 Enfermedad vascular

En esta variable se tuvieron en cuenta las siguientes enfermedades del sistema vascular: angina de pecho, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. La variable resultante, es una variable dicotómica que codifica si los sujetos entrevistados han sufrido o no cualquiera de estos eventos vasculares.

- Angina de pecho

La presencia de angina de pecho, fue valorada en función de los ítems 05009-05011 de la sección 5ª de la Entrevista ZARADEMP (episodios de dolor precordial, diagnóstico médico de angina y tratamiento específico) (Ver Anexo A).

Si el entrevistado informó un diagnóstico firme de esta enfermedad por parte de un médico y además estaba tomando tratamiento específico, fue codificado como caso de angina. Los sujetos que aportaban información dudosa, incongruente o no fiable fueron excluidos del análisis.

- Infarto de miocardio

Para crear esta variable, se utilizaron los ítems 05013-15 de la sección 5ª de la Entrevista ZARADEMP (episodio de “ataque al corazón”, hospitalización y diagnóstico médico de infarto de miocardio) (Ver Anexo A).

Se codificaron como casos de infarto de miocardio los sujetos que dijeron haber sido diagnosticados de esta enfermedad por un médico y además referían haber sido hospitalizados.

- Accidente Cerebro-Vascular (ACV)

Fueron utilizados los ítems 05027-28 de la sección 5ª de la Entrevista ZARADEMP (uno o más episodios de: embolia, derrame cerebral, coágulo, trombosis, hemorragia cerebral, apoplejía, hemiplejía, parálisis, infarto cerebral, ictus, o similar; de más de 24 horas de duración) (Ver Anexo A).

Se codificaron como casos, los sujetos que referían un diagnóstico médico de al menos un episodio de ACV. Los sujetos que aportaban información dudosa, incongruente o no fiable, fueron excluidos del análisis.

II.7.3 DIAGNÓSTICO AGECAAT DE DEPRESIÓN

La batería *GMS-AGECAAT*, tal y como ha sido explicada en detalle con anterioridad, genera diagnósticos psiquiátricos a partir de un complejo algoritmo basado en información clínica. El *AGECAAT* reconoce un “caso” diagnóstico significativo a partir de un nivel de confianza 3 o más en los “cluster” sindrómicos correspondientes (demencia, depresión, ansiedad), generados a partir de los síntomas recogidos en el *GMS*.

Para codificar la variable que identifica los casos prevalentes de depresión: se codificaron como “deprimido” o “casos” de depresión en ZARADEMP, los “casos” de depresión neurótica (menor) y los “casos” de depresión psicótica (mayor).

II.7.4 EXPLORACIÓN COGNOSCITIVA

II.7.4.1 Examen Cognoscitivo Mini-Mental (ECMM)

Se codificaron los ítems del *ECMM-30* (ítems 04022-34 de la sección 4ª de la Entrevista ZARADEMP, a excepción de los ítems 04026 y 04030) (Ver Anexo A), y sus puntuaciones directas fueron consideradas como una variable continua.

II.7.5 STATUS FUNCIONAL

Se creó una variable binaria como criterio total de dependencia en actividades de la vida diaria (AVD). Las AVD recogen tanto las actividades instrumentales de vida diaria (AIVD) como las actividades básicas de vida diaria (ABVD). De esta manera, los sujetos que fueron considerados en todas las AVD como “independientes” (en todas y cada una de las AIVD y ABVD), fueron clasificados como “independientes”; y los sujetos que “precisaban ayuda” o eran “dependientes” en al menos una de las AVD, eran clasificados como “dependientes”. Los datos pertenecientes a la categoría “nunca lo hace”, fueron excluidos de los análisis dada su ambigüedad.

II.7.6 DIAGNÓSTICO DSM-IV DE DEMENCIA INCIDENTE

Como ya hemos explicado (ver Apartado II.2), el diseño y procedimiento del presente estudio doctoral para diagnosticar casos de demencia global incidente y los subtipos más frecuentes, coincide plenamente con el diseño y procedimiento referidos en el Estudio ZARADEMP.

Cada “ola” de seguimiento (Olas II, III y IV) está diseñada en dos fases (Fases I y II). En la Fase I, los “*Lay interviewers*”, entrenados para tener un alto nivel de sensibilidad, administran la Entrevista ZARADEMP a cada sujeto y seleccionan los “probables casos” de demencia basándose en criterios GMS-HAS. En la Fase II, los psiquiatras investigadores examinan tanto los “probables casos” como los “*borderline* no casos” (sujetos que manifiestan un pobre rendimiento cognoscitivo –p.ej. baja puntuación en el ECMM-, pero no cumplen criterios para síndrome demencial), para minimizar el riesgo de falsos negativos. Los psiquiatras utilizan también la Entrevista ZARADEMP con sus instrumentos incorporados, que en las olas II (ZARADEMP-II), III (ZARADEMP-III) y IV (ZARADEMP-IV) incluye además un protocolo para el diagnóstico de los tipos más prevalentes de demencia según criterios DSM-IV.

Esta sección está diseñada como un *check-list*, enumerando los distintos síntomas/signos recogidos a lo largo de la entrevista y agrupándolos en función de los criterios DSM-IV de demencia (Ver Anexo B – Sección 18 de las Entrevistas ZARADEMP-II, -III y -IV).

Todos los “probables casos” incidentes y los “casos dudosos” de demencia identificados por los psiquiatras, son presentados en un panel de psiquiatras que examina toda la documentación disponible. Para el diagnóstico de “caso” incidente de demencia, y definición del tipo de demencia, se considera necesario un acuerdo de al menos tres de los cuatro psiquiatras que conforman el panel.

En tantos pacientes como fue posible, se realizó también una Fase III, o fase hospitalaria, para confirmar el diagnóstico y tipo de demencia.

II.7.7 ANHEDONIA

El *GMS* es una entrevista clínica estandarizada semiestructurada que permite evaluar el estado mental de las personas mayores (293). Este instrumento psicométrico incluye ítems melancólicos como el relacionado con la valoración de la capacidad hedónica [*¿Disfruta usted con algo?, ¿Qué le gusta hacer últimamente? (¿Ha habido algún cambio?)*], y cuenta con un programa de diagnóstico computarizado: El *AGECAT*. Se trata de un conjunto de algoritmos informáticos para analizar los datos provenientes del *GMS* para poder llegar a un diagnóstico psiquiátrico final (293,319). La fiabilidad y validez de la versión española del *GMS-AGECAT* ha sido evaluada previamente (319).

Para conocer la influencia de la alteración del tono hedónico en una población cognitivamente intacta en el riesgo del desarrollo de demencia global incidente (y los subtipos más frecuentes), el síntoma anhedonia, que aparece en las diferentes clasificaciones nosológicas (*DSM-IV* y *CIE-10*) como una manifestación clínica de tipo melancólico o un síntoma negativo no cognoscitivo, fue operativizado usando la información proveniente del *GMS*. Se clasificó como “0” cuando el síntoma estaba ausente, como “1” cuando el síntoma estaba presente pero su intensidad era leve o era poco frecuente y como “2” cuando el síntoma era frecuente y/o grave.

II.8 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS DEL ESTUDIO

En primer lugar, se contrastó la normalidad de las variables cuantitativas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Para testar diferencias entre ambos grupos en el estudio de base se utilizó el contraste de independencia de χ^2 (Chi- Cuadrado) para las variables categóricas y el contraste t de Student para las continuas. La incidencia de demencia global y de los subtipos más frecuentes (Enfermedad de Alzheimer y demencia vascular) se calculó con el cociente entre el número de casos nuevos en las olas de seguimiento y el número de personas en riesgo de desarrollarla. Para el cálculo de las tasas de incidencia de demencia, se incluyó en el numerador el número de casos nuevos en las olas de seguimiento, y en el denominador, el producto del número de personas en riesgo de desarrollarla y los años que cada una de ellas permanece en riesgo. Como la demencia incidente sólo se podía diagnosticar en los momentos definidos de las evaluaciones de seguimiento, el tiempo de inicio de la enfermedad se estableció en el punto medio entre el momento del diagnóstico y la fecha de la entrevista anterior.

El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier se utilizó para determinar el tiempo hasta la demencia global incidente, la Enfermedad de Alzheimer incidente y la demencia vascular incidente en función del síntoma anhedonia. Para ello, utilizamos el test de Tarone-Ware (320).

Para determinar el riesgo de los participantes que tenían una alteración de la capacidad hedónica (casos) comparados con aquellos sin anhedonia (no casos), para el desarrollo de demencia global, Enfermedad de Alzheimer y demencia vascular, se aplicaron modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox (321) teniendo en cuenta la edad como escala de tiempo. Para explorar los mecanismos subyacentes a la asociación entre el síntoma psicopatológico anhedonia y el riesgo de demencia global, Enfermedad de Alzheimer y demencia vascular, construimos dos modelos en los que gradualmente controlamos por potenciales confusores y/o modificadores del efecto.

En el modelo 1 o modelo univariable de regresión de Cox, controlamos por la presencia de los factores sociodemográficos y en el modelo 2 o modelo multivariable de regresión de Cox, incluimos los factores de riesgo vascular (hipertensión, diabetes, historia de enfermedad vascular e IMC), la depresión, la funcionalidad en las actividades de la vida diaria y el rendimiento cognoscitivo medido a través de la ejecución del *MMSE*.

Utilizamos el test de Therneau y Grambsch (322) para confirmar la suposición de riesgos proporcionales. El nivel de significación se fijó en 0,05 para todos los análisis estadísticos.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software *R* (<http://www.r-project.org>), con las librerías *epiR* para analizar los datos epidemiológicos. Además, utilizamos las librerías de *Survival* y *survminer* para el análisis de supervivencia.

II.9 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Se han mantenido a lo largo de todo el estudio los principios éticos fundamentales para la investigación médica en seres humanos, de acuerdo a la Declaración de Helsinki adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial (Helsinki, Finlandia, en junio de 1964) y enmendada por la 29ª Asamblea (Tokio, Japón, Octubre 1975) (323).

Se ha respetado la legislación vigente en materia de tratamiento y protección de datos de carácter personal en todas las fases del estudio, de acuerdo con la Ley Orgánica 5/1992, de 29 de octubre, de Regulación del Tratamiento Automatizado de los Datos de Carácter Personal (Vigente hasta el 14 de enero de 2000) y con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (323).

Se asumió, desde la planificación y el inicio del Proyecto, el compromiso de informar a los ancianos acerca de todos los detalles del estudio, se elaboró y administró un consentimiento informado por escrito, que los entrevistadores debían entregar a los participantes y leérselo en caso de incapacidad para su lectura o comprensión. La participación en el estudio por parte de los ancianos y ancianas encuestados fue, en todo momento, voluntaria. Se garantizó en todo momento la privacidad, confidencialidad y seguridad de la información personal de los ancianos entrevistados.

En este sentido, una vez que los entrevistados aceptaban participar en el proyecto, la información acumulada fue considerada como “datos sensibles”, y se utilizó un “procedimiento de disociación”. Se utilizaron sobres sellados con los registros individuales bajo la custodia del investigador principal, que debían ser abiertos previamente a las entrevistas de seguimiento programadas para cada sujeto. En los pasos finales de la investigación, los registros individuales serán destruidos después de la validación de la información pertinente mediante las técnicas habituales de muestreo y gestión de los datos.

Por lo tanto, para el contraste de las hipótesis del presente estudio, y su correspondiente análisis de datos, no se ha utilizado ningún tipo de información personal de los participantes, siendo toda la información utilizada anónima completamente.

Finalmente, el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) y el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) aprobaron el proyecto según la legislación española.

III RESULTADOS

III.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA ANHEDONIA EN EL ESTUDIO DE BASE

Nuestra muestra final incluyó a 2,830 adultos mayores cognitivamente intactos para el seguimiento, de los cuales 2,701 fueron considerados “no-casos” de anhedonia y 129 “casos” de anhedonia. Durante el periodo de seguimiento de 4.5 años, de los 129 sujetos clasificados como “casos” de anhedonia inicialmente, 70 fueron categorizados como pérdidas (por negativa a participar, cambio de residencia, imposibilidad para contactar, fallecidos) (Ver Material y Métodos: Sección II.2.2. Características específicas de la presente Tesis doctoral. Figura II.2.2.-1). Así, la muestra de participantes en el estudio de base considerada como “caso” de anhedonia se compuso por 59 individuos.

III.1.1 Comparación de las características sociodemográficas

La Tabla III.1.1.-1. muestra las características sociodemográficas de los sujetos en el estudio de base de acuerdo a la prevalencia de anhedonia.

TABLA III.1.1.-1. Características sociodemográficas en función de la condición de anhedonia prevalente

VARIABLES	ESTUDIO DE BASE		
	No caso de anhedonia (N = 1,627)	Caso de anhedonia (N = 59)	p-valor
Edad (años)	74.0 (7.0)	74.7 (6.9)	<0.001
Sexo femenino	901 (55.4%)	50 (84.7%)	<0.001
Nivel educativo (años)	7.5 (3.9)	6.3 (4.1)	<0.001
Estado civil (ref. soltero)			0.225
Casado/En pareja	1,015 (62.4%)	32 (54.2%)	
Anteriormente casado	464 (28.5%)	18 (30.5%)	

Notas: Los datos se muestran como medida (desviación estándar) o bien como frecuencia (%).

Los casos prevalentes de anhedonia fueron significativamente más mayores, con mayor porcentaje de mujeres y tenían un menor nivel educativo. El estado civil no alcanzó la significación estadística en relación a la distribución en función de la condición anhedonia prevalente.

III.1.2 Comparación de las variables psicopatológicas

La Tabla III.1.2.-1., recoge la variable depresión y el rendimiento cognoscitivo a través de la ejecución del MMSE en el estudio de base.

TABLA III.1.2.-1. Factores de riesgo psicopatológico en función de la condición de anhedonia prevalente

VARIABLES	ESTUDIO DE BASE		
	No caso de anhedonia (N = 1,627)	Caso de anhedonia (N = 59)	p-valor
Depresión	88 (5.4%)	36 (61.0%)	<0.001
Puntuación MMSE	30.7 (2.9)	29.3 (3.4)	<0.001

Notas: Los datos se muestran como medida (desviación estándar) o bien como frecuencia (%).

Los casos prevalentes de anhedonia tenían un peor rendimiento cognoscitivo y mayor probabilidad de padecer un cuadro afectivo depresivo, comparados con aquellos sujetos que conservaban una adecuada tonalidad hedónica.

III.1.3 Comparación de las variables indicadoras de salud

La Tabla III.1.3.-1., recoge los factores de riesgo comportamental, los de riesgo vascular y el estado funcional de los participantes en relación con el desempeño de las actividades de la vida diaria (básicas e instrumentales).

TABLA III.1.3.-1. Factores indicadores de salud en función de la condición de anhedonia prevalente

VARIABLES	ESTUDIO DE BASE		
	No caso de anhedonia (N = 1,627)	Caso de anhedonia (N = 59)	p-valor
FACTOR DE RIESGO COMPORTAMENTAL			
IMC	26.9 (6.2)	27.7 (5.2)	<0.001
FACTORES DE RIESGO VASCULAR			
Diabetes	195 (11.9%)	11 (18.6%)	0.189
Hipertensión	1,157 (71.1%)	42 (71.1%)	1
Enfermedad vascular previa	110 (6.7%)	6 (18.6%)	0.516
FUNCIONALIDAD DIARIA			
ABVD	91 (5.6%)	5 (8.4%)	<0.001
AIVD	168 (10.3%)	14 (23.7%)	<0.001

Notas: ABVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria. AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria. Los datos se muestran como medida (desviación estándar) o bien como frecuencia (%).

Se observó que la cuantificación de la masa corporal ponderal aumentó significativamente entre aquellos casos de anhedonia prevalente.

Los factores de riesgo vascular (diabetes, hipertensión arterial, enfermedad vascular previa) no alcanzaron la significación estadística en relación con la distribución en función de la condición anhedonia prevalente.

No obstante, la funcionalidad de los sujetos se veía comprometida tanto en las actividades básicas como en las instrumentales de la vida diaria en los casos de anhedonia prevalente, en comparación con aquellos libres de esta manifestación psicopatológica.

III.2 ESTUDIO DESCRIPTIVO EN EL ESTUDIO DE BASE PARA DEMENCIA GLOBAL INCIDENTE

Nuestra muestra final incluyó a 2,830 adultos mayores cognitivamente intactos para el seguimiento (mediana 4.4 años; rango intercuartílico: 2.8-4.9 años). Durante el periodo de seguimiento de 4.5 años, 1,565 (55.3%) fueron no-casos de demencia global incidente, 77 (2.7%) fueron casos incidentes de EA, 25 fueron casos incidentes de demencia vascular (0.8%), 19 (0.7%) fueron casos incidentes de otras demencias, 605 (21.4%) fallecieron y 539 (19%) fueron categorizados como pérdidas (por negativa a participar, cambio de residencia o imposibilidad para contactar) (Ver Material y Métodos: Sección II.2.2. Características específicas de la presente Tesis doctoral. Figura II.2.2.-1).

Aquellos participantes considerados como pérdidas o bien aquellos que hubieron fallecido durante el periodo de seguimiento, fueron más mayores ($p < 0,001$) y había un mayor porcentaje de analfabetos que en los reevaluados. Las puntuaciones del MMSE también fueron más bajas entre las pérdidas o los fallecidos ($p < 0,001$) (datos no mostrados).

III.2.1 SEGÚN EL SÍNTOMA PSICOPATOLÓGICO ANHEDONIA y DEMENCIA GLOBAL INCIDENTE

Durante el periodo de seguimiento de 4.5 años, 1,565 (55.3%) fueron no-casos de demencia global y 121 (4.3%) fueron casos incidentes de demencia global (Ver Material y Métodos: Sección II.2.2. Características específicas de la presente Tesis doctoral. Figura II.2.2.-1).

III.2.1.1 Comparación de las características sociodemográficas

La Tabla III.2.1.1.-1., muestra las características sociodemográficas de los sujetos en el estudio de base de acuerdo a la incidencia de demencia global.

TABLA III.2.1.1.-1. **Características sociodemográficas en función de la condición de demencia global incidente**

VARIABLES	STATUS EN EL SEGUIMIENTO		
	No caso de demencia (N = 1,565)	Demencia incidente (N = 121)	p-valor
Edad (años)	73.4 (6.5)	82.8 (7.1)	<0.001
Sexo femenino	874 (55.8%)	77 (63.6%)	0.116
Nivel educativo (años)	7.6 (3.9)	5.7 (3.5)	<0.001
Estado civil (ref. soltero)			<0.001
Casado/En pareja	1,001 (63.9%)	46 (38.0%)	
Anteriormente casado	409 (26.1%)	63 (60.3%)	

Notas: Los datos se muestran como medida (desviación estándar) o bien como frecuencia (%).

Los casos incidentes de demencia global fueron significativamente más mayores, con estado civil de anteriormente casado y poseían un menor nivel educativo.

III.2.1.2 Comparación de las variables psicopatológicas

La Tabla III.2.1.2.-1., recoge las variables psicopatológicas de estudio y el rendimiento cognoscitivo a través de la ejecución del MMSE en el estudio de base.

TABLA III.2.1.2.-1. **Factores de riesgo psicopatológicos en función de la condición de demencia global incidente**

VARIABLES	STATUS EN EL SEGUIMIENTO		
	No caso de demencia (N = 1,565)	Demencia incidente (N = 121)	p-valor
Depresión	110 (7%)	14 (11.5%)	0.096
Anhedonia	48 (3%)	11 (9.1%)	0.001
Puntuación MMSE	30.8 (2.8)	28.0 (2.9)	<0.001

Notas: Los datos se muestran como medida (desviación estándar) o bien como frecuencia (%).

Los casos incidentes de demencia global tenían un peor rendimiento cognoscitivo y mayor probabilidad de padecer anhedonia y/o depresión en el estudio de base.

III.2.1.3 Comparación de las variables indicadoras de salud

La Tabla III.2.1.3.-1., recoge los factores de riesgo comportamental, los de riesgo vascular y el estado funcional de los participantes medido a través del desempeño de las actividades de la vida diaria (básicas e instrumentales).

TABLA III.2.1.3.-1. Factores indicadores de salud en función de la condición de demencia global incidente

VARIABLES	STATUS EN EL SEGUIMIENTO		
	No caso de demencia (N = 1,565)	Demencia incidente (N = 121)	p-valor
FACTOR DE RIESGO COMPORTAMENTAL			
IMC	27.1 (6.3)	26.3 (5.1)	<0.001
FACTORES DE RIESGO VASCULAR			
Diabetes	192 (12.2%)	14 (11.6%)	0.942
Hipertensión	1,116 (71.3%)	83 (68.6%)	0.581
Enfermedad vascular previa	110 (7%)	6 (4.9%)	0.506
FUNCIONALIDAD DIARIA			
ABVD	69 (4.4%)	27 (22.3%)	<0.001
AIVD	131 (8.4%)	51 (42.1%)	<0.001

Notas: ABVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria. AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria. Los datos se muestran como medida (desviación estándar) o bien como frecuencia (%).

Se objetivó que la cuantificación de la masa corporal ponderal disminuyó significativamente entre aquellos casos de demencia global incidente. Los factores de riesgo vascular no alcanzaron la significación estadística en relación a la distribución en función del estado de demencia global incidente. Sin embargo, la funcionalidad de los participantes se veía comprometida tanto en las actividades básicas como en las instrumentales de la vida diaria en los casos de demencia global incidente.

III.2.2 ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA DE DEMENCIA GLOBAL

III.2.2.1 Según el síntoma psicopatológico anhedonia basal

La Tabla III.2.2.1.-1., indica el riesgo de demencia global según la condición anhedonia en el estudio de base.

TABLA III.2.2.1.-1. **Riesgo de demencia global incidente según anhedonia en el estudio de base**

CONDICIÓN ANHEDONIA EN EL ESTUDIO DE BASE	Número (%) de casos incidentes de demencia global
NO-CASOS (N = 1,627)	110 (6.8%)
CASOS (N = 59)	11 (18.6%)

Objetivamos un mayor porcentaje de casos incidentes de demencia global entre aquellos sujetos con alteración de la capacidad hedónica (18.6%) frente a los no-casos (6.8%) (p -valor=0.001).

III.2.3 ANÁLISIS DE LAS TASAS DE INCIDENCIA DE DEMENCIA GLOBAL

III.2.3.1 Según el síntoma psicopatológico anhedonia basal

La Tabla III.2.3.1.-1., muestra el riesgo de demencia según la condición anhedonia en el estudio de base.

TABLA III.2.3.1.-1. **Tasas de incidencia de demencia global en función de la anhedonia en el estudio de base**

CONDICIÓN ANHEDONIA EN EL ESTUDIO DE BASE	Número (%) de casos de demencia global incidentes	Personas – año	TI (por 1,000 personas-año) (IC 95%)	RTI (IC 95%)
NO-CASOS (N = 1,627)	110 (6.8%)	10,522	10.4 (8.7-12.6)	1
CASOS (N = 59)	11 (18.6%)	424	25.9 (14.4-46.8)	2.48 (1.20-4.62)

Notas: TI – Tasa de incidencia; RTI – Razón de tasas de incidencia.

La tasa de incidencia de demencia global fue mayor entre los casos de anhedonia (TI = 25.9; IC 95%: 14.4-46.8), frente a aquellos que conservaban la capacidad de disfrute

(TI = 10.4; IC 95%: 8.7-12.6).

Específicamente, el riesgo de demencia global se multiplicó significativamente por 2.5 en aquellos casos de anhedonia basales (RTI = 2.48; IC 95%: 1.20-4.62: p -valor = 0.021) en comparación con los sujetos sin alteración del tono hedónico.

III.2.4 ANÁLISIS DE LAS CURVAS DE SUPERVIVENCIA

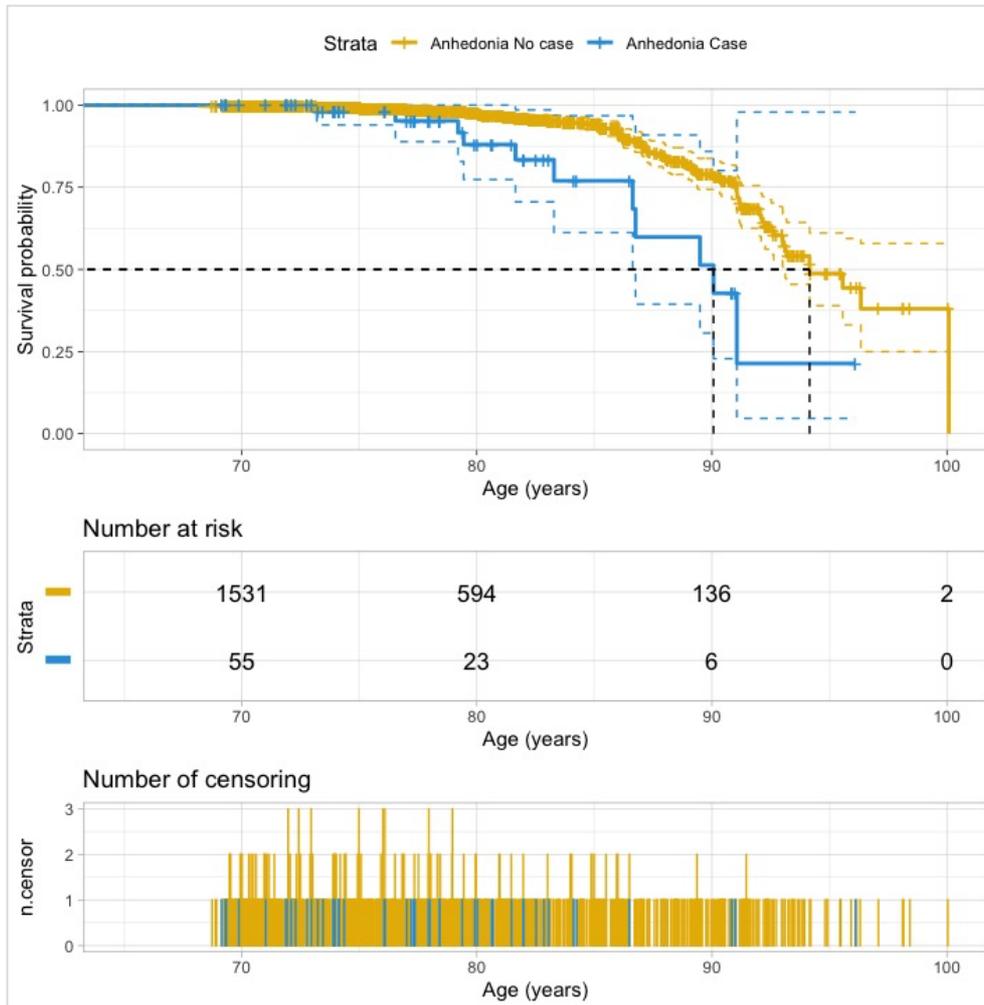
III.2.4.1 Según la presencia de anhedonia

La Figura III.2.4.1.-1., muestra la comparación entre las dos curvas de supervivencia en función de la presencia de la manifestación clínica anhedonia.

En ella se revela una probabilidad de supervivencia más favorable entre el grupo de no-casos de anhedonia (test de Tarone-Ware (320): p -valor = 0.002).

La mediana de supervivencia, es entendida como la edad en el que la probabilidad de sobrevivir a la demencia global es igual a 0.50 en cada grupo de sujetos (casos y no casos de anhedonia), y se representada en la figura como una línea negra discontinua. Observamos que la mediana de la edad de supervivencia para aquellos participantes que conservaban una adecuada capacidad hedónica fue de 94.2 años (IC 95%: 93.0-100), significativamente superior que la correspondiente a los sujetos con anhedonia de 90.1 años (IC 95%: 86.6-100) (p -valor = 0.002).

Figura III.2.4.1.-1. Curvas de supervivencia para la incidencia de demencia global de acuerdo a la condición de anhedonia en el estudio de base



Notas: *Strata* (Estratos): Grupo anhedonia. *n.censor* es el número de datos censurados (los participantes que fallecieron o fueron categorizados como pérdidas durante el seguimiento).

III.2.5 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

III.2.5.1 Modelo univariado de regresión de Cox para el riesgo de Demencia global asociado a la condición anhedonia

Inicialmente confeccionamos un modelo univariado de regresión de Cox (306) [Modelo 1], donde incluimos además del síntoma psicopatológico anhedonia, las características sociodemográficas tales como el sexo, los años de educación y el estado civil (Tabla III.2.5.1.-1.).

Tabla III.2.5.1.-1. **Modelo univariado de regresión de Cox [Modelo 1]**

CONDICIÓN ANHEDONIA EN EL ESTUDIO DE BASE	Número (%) de casos incidentes de demencia	MODELO UNIVARIADO	
		HR (IC 95%)	p-valor
NO-CASOS (N = 1,627)	110 (6.8%)	1	
CASOS (N = 59)	11 (18.6%)	2.44 (1.27 – 4.67)	0.007

Notas: IC y p-valor relacionados con el HR fueron de una “aproximación normal” del test de Wald’s χ^2 con 1 grado de libertad. HR = Hazard Ratio.

El riesgo de demencia global se incrementó en, aproximadamente, 2.4 veces en el grupo de participantes con anhedonia frente a aquellos sujetos sin esta manifestación clínica cuando controlamos por las características sociodemográficas previamente descritas (HR=2.44; IC 95%: 1.27-4.67; p-valor = 0.007).

III.2.5.2 Modelo multivariado de regresión de Cox para el riesgo de Demencia global asociado a la condición anhedonia

Posteriormente, construimos un modelo de regresión de Cox multivariado [Modelo 2], en el que además incluimos otras variables tales como los factores de riesgo vascular (hipertensión, diabetes, historia de enfermedad vascular previa e IMC), la funcionalidad en las actividades diarias y los factores de riesgo psicopatológico tales como la depresión y el rendimiento cognoscitivo en el MMSE en el estudio de base (Tabla III.2.5.2.-1.).

Tabla III.2.5.2.-1. **Modelo multivariado de regresión de Cox [Modelo 2]**

CONDICIÓN ANHEDONIA EN EL ESTUDIO DE BASE	Número (%) de casos incidentes de demencia	MODELO MULTIVARIADO	
		HR (IC 95%)	p-valor
NO-CASOS (N = 1,627)	110 (6.8%)	1	
CASOS (N = 59)	11 (18.6%)	2.83 (1.34 – 5.98)	0.006

Notas: IC y p-valor relacionados con el HR fueron de una “aproximación normal” del test de Wald’s χ^2 con 1 grado de libertad. HR = Hazard Ratio.

Se objetiva que la asociación descrita en el [Modelo 1] entre la presencia de la alteración del tono hedónico y el riesgo de desarrollar demencia global, en el modelo multivariado [Modelo 2], persiste e incluso se incrementa (HR=2.83; IC 95%: 1.34-5.98; p-valor = 0.006) tras ajustar por todos los factores confusores y/o modificadores del efecto anteriormente indicados.

III.3 ESTUDIO DESCRIPTIVO EN EL ESTUDIO DE BASE PARA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

III.3.1 SEGÚN EL SÍNTOMA PSICOPATOLÓGICO ANHEDONIA y LA EA INCIDENTE

Durante el periodo de seguimiento de 4.5 años, 1,565 (55.3%) fueron no-casos de demencia y 77 (2.7%) fueron casos incidentes de EA.

III.3.1.1 Comparación de las características sociodemográficas

La Tabla III.3.1.1.-1., muestra las características sociodemográficas de los sujetos en el estudio de base de acuerdo a la incidencia de EA.

TABLA III.3.1.1.-1. Características sociodemográficas en función de la condición de EA incidente

VARIABLES	STATUS EN EL SEGUIMIENTO		
	No caso de EA (N = 1,565)	EA incidente (N = 77)	<i>p</i> -valor
Edad (años)	73.4 (6.5)	84.1 (6.6)	<0.001
Sexo femenino	874 (55.8%)	55 (71.4%)	0.010
Nivel educativo (años)	7.6 (3.9)	5.7 (3.5)	<0.001
Estado civil (ref. soltero)			<0.001
Casado/En pareja	1,001 (63.9%)	23 (29.9%)	
Anteriormente casado	409 (26.1%)	53 (68.8%)	

Notas: Los datos se muestran como medida (desviación estándar) o bien como frecuencia (%).

Los casos incidentes de EA fueron significativamente más mayores, con mayor porcentaje de mujeres, con estado civil de anteriormente casado y poseían un nivel educativo más bajo.

III.3.1.2 Comparación de las variables psicopatológicas

La Tabla III.3.1.2.-1., recoge las variables psicopatológicas de estudio y el rendimiento cognoscitivo a través de la ejecución del MMSE en el estudio de base.

TABLA III.3.1.2.-1. Factores de riesgo psicopatológicos en función de la condición de EA incidente

VARIABLES	STATUS EN EL SEGUIMIENTO		
	No caso de EA (N = 1,565)	EA incidente (N = 77)	p-valor
Depresión	110 (7%)	10 (13%)	0.082
Anhedonia	48 (3%)	7 (9%)	0.011
Puntuación MMSE	30.8 (2.8)	27.4 (2.9)	<0.001

Notas: Los datos se muestran como medida (desviación estándar) o bien como frecuencia (%).

Los casos incidentes de EA tenían un peor rendimiento cognoscitivo y mayor probabilidad de padecer anhedonia y/o depresión.

III.3.1.3 Comparación de los variables indicadoras de salud

La Tabla III.3.1.3.-1., recoge los factores de riesgo comportamental, los de riesgo vascular y el estado funcional de los participantes en relación con el desempeño de las actividades de la vida diaria (básicas e instrumentales).

TABLA III.3.1.3.-1. Factores indicadores de salud en función de la condición de EA incidente

VARIABLES	STATUS EN EL SEGUIMIENTO		
	No caso de EA (N = 1,565)	EA incidente (N = 77)	p-valor
FACTOR DE RIESGO COMPORTAMENTAL			
IMC	27.1 (6.3)	26.1 (5.1)	<0.001
FACTORES DE RIESGO VASCULAR			
Diabetes	192 (12.2%)	8 (10.4%)	0.770
Hipertensión	1,116 (71.3%)	49 (63.6%)	0.181
Enfermedad vascular previa	110 (7%)	5 (6.5%)	0.304
FUNCIONALIDAD DIARIA			
ABVD	69 (4.4%)	13 (16.9%)	<0.001
AIVD	131 (8.4%)	32 (41.6%)	<0.001

Notas: ABVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria. AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria. Los datos se muestran como medida (desviación estándar) o bien como frecuencia (%).

Se objetivó que la cuantificación de la masa corporal ponderal disminuyó significativamente entre aquellos casos de EA incidente. Los factores de riesgo vascular no alcanzaron la significación estadística en relación a la distribución en función del estado de EA

incidente. Sin embargo, la funcionalidad de los participantes se veía comprometida tanto en las actividades básicas como en las instrumentales de la vida diaria en los casos de EA incidente empeorando progresivamente con el curso clínico de la patología neurodegenerativa.

III.3.2 ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

III.3.2.1 SEGÚN EL SÍNTOMA PSICOPATOLÓGICO ANHEDONIA BASAL

La Tabla III.3.2.1.-1., indica el riesgo de EA según la condición anhedonia en el estudio de base.

TABLA III.3.2.1.-1. Riesgo de EA según anhedonia en el estudio de base

CONDICIÓN ANHEDONIA EN EL ESTUDIO DE BASE	Número (%) de casos incidentes de EA
NO – CASOS (N=1,627)	70 (4.3%)
CASOS (N=59)	7 (11.8%)

Objetivamos un mayor porcentaje de casos incidentes de EA entre aquellos sujetos con alteración de la capacidad hedónica (12.7%) frente a los no-casos (4.4%) (p -valor = 0.011).

III.3.3 ANÁLISIS DE LAS TASAS DE INCIDENCIA DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

III.3.3.1 Según el síntoma psicopatológico anhedonia basal

La Tabla III.3.3.1.-1., muestra el riesgo de EA según la condición anhedonia en el estudio de base.

TABLA III.3.3.1.-1. Tasas de incidencia de EA en función de la anhedonia en el estudio de base

CONDICIÓN ANHEDONIA EN EL ESTUDIO DE BASE	Número (%) de casos incidentes de EA	Personas – año	TI (por 1,000 personas-año) (IC 95%)	RTI (IC 95%)
NO-CASOS (N=1,627)	70 (4.3%)	10,529	6.6 (5.2-8.4)	1
CASOS (N=59)	7 (11.8%)	424	16.5 (6.6-34.0)	2.48 (1.14-5.40)

Notas: TI – Tasa de incidencia; RTI – Razón de tasas de incidencia.

La tasa de incidencia de EA fue mayor entre los casos de anhedonia (TI = 16.5; IC 95%: 6.6-34.0) frente a aquellos que conservaban la capacidad de disfrute (TI = 6.6; IC 95%: 5.2-8.4). Específicamente, el riesgo de EA se multiplicó significativamente por 2.5 en aquellos casos de anhedonia basales (RTI = 2.48; IC 95%: 1.14-5.40; p -valor = 0.021) en comparación con los sujetos sin alteración del tono hedónico.

III.3.4 ANÁLISIS DE LAS CURVAS DE SUPERVIVENCIA

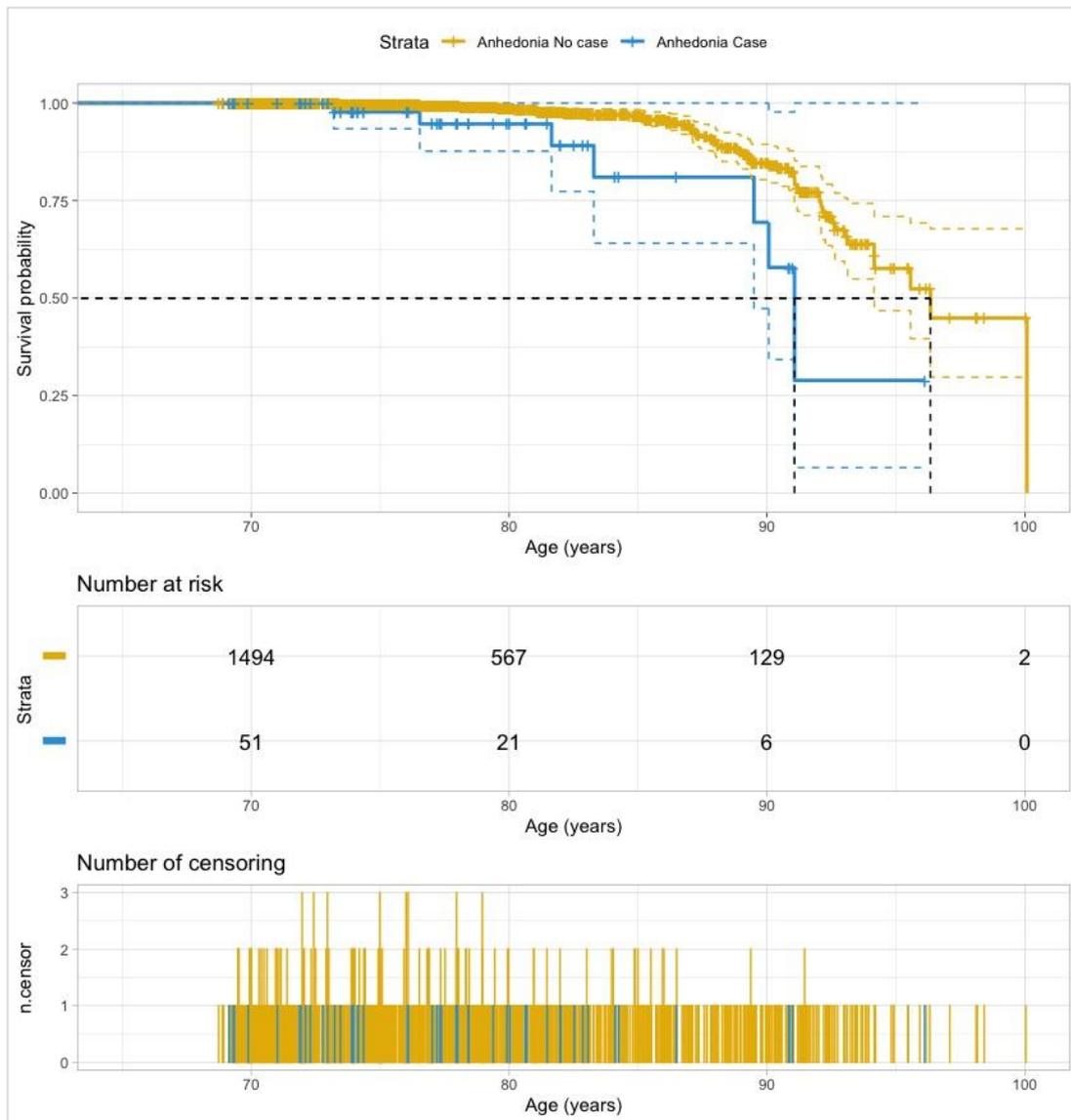
III.3.4.1 Según la presencia de anhedonia

La Figura III.3.4.1.-1., muestra la comparación entre las dos curvas de supervivencia en función de la presencia de la manifestación clínica anhedonia.

En ella se revela una probabilidad de supervivencia más favorable entre el grupo de no-casos de anhedonia (test de Tarone-Ware (320): p -valor = 0.003).

La mediana de supervivencia, es entendida como la edad en el que la probabilidad de sobrevivir a la EA es igual a 0.50 en cada grupo de sujetos (casos y no casos de anhedonia), y se representada en la figura como una línea negra discontinua. Observamos que la mediana de la edad de supervivencia para aquellos participantes que conservaban una adecuada capacidad hedónica fue de 96.3 años (IC 95%: 94.2-100), significativamente superior que la correspondiente a los sujetos con anhedonia de 91.1 años (IC 95%: 89.5-100) (p -valor = 0.003).

Figura III.3.4.1.-1. Curvas de supervivencia para la incidencia de EA de acuerdo a la condición de anhedonia en el estudio de base



Notas: *Strata* (Estratos): Grupo anhedonia. *n.censor* es el número de datos censurados (los participantes que fallecieron o fueron categorizados como pérdidas durante el seguimiento).

III.3.5 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

III.3.5.1 Modelo univariado de regresión de Cox para el riesgo de Enfermedad de Alzheimer asociado a la condición anhedonia

Inicialmente confeccionamos un modelo univariado de regresión de Cox (321) [Modelo 1], donde incluimos además del síntoma psicopatológico anhedonia, las características sociodemográficas tales como el sexo, los años de educación y el estado civil (Tabla III.3.5.1.-1.).

Tabla III.3.5.1.-1. **Modelo univariado de regresión de Cox [Modelo 1]**

CONDICIÓN ANHEDONIA EN EL ESTUDIO DE BASE	Número (%) de casos incidentes de EA	MODELO UNIVARIADO	
		HR (IC 95%)	<i>p</i> -valor
NO-CASOS (N = 1,627)	70 (4.3%)	1	
CASOS (N = 59)	7 (11.8%)	2.37 (1.04 – 5.40)	0.039

Notas: IC y *p*-valor relacionados con el HR fueron de una “aproximación normal” del test de Wald’s χ^2 con 1 grado de libertad. HR = Hazard Ratio.

El riesgo de EA se incrementó en, aproximadamente, 2.4 veces en el grupo de participantes con anhedonia frente a aquellos sujetos sin esta manifestación clínica cuando controlamos por las características sociodemográficas previamente descritas (HR: 2.37; IC 95%: 1.04-5.40; *p*-valor = 0.039).

III.3.5.2 Modelo multivariado de regresión de Cox para el riesgo de Enfermedad de Alzheimer asociado a la condición anhedonia

Posteriormente, construimos un modelo de regresión de Cox multivariado [Modelo 2], en el que además incluimos otras variables tales como los factores de riesgo vascular (hipertensión, diabetes, historia de enfermedad vascular previa e IMC), la funcionalidad en las actividades diarias y los factores de riesgo psicopatológico tales como la depresión y el rendimiento cognoscitivo en el MMSE en el estudio de base (Tabla III.3.5.2.-1.).

Tabla III.3.5.2.-1. **Modelo multivariado de regresión de Cox [Modelo 2]**

		MODELO MULTIVARIADO	
CONDICIÓN ANHEDONIA EN EL ESTUDIO DE BASE	Número (%) de casos incidentes de EA	HR (IC 95%)	p-valor
NO-CASOS (N = 1,627)	70 (4.3%)	1	
CASOS (N = 59)	7 (11.8%)	2.95 (1.03 – 8.47)	0.043

Notas: IC y p-valor relacionados con el HR fueron de una “aproximación normal” del test de Wald’s χ^2 con 1 grado de libertad. HR = Hazard Ratio.

Se objetiva que la asociación descrita en el [Modelo 1] entre la presencia de la alteración del tono hedónico y el riesgo de desarrollar EA, en el modelo multivariado persiste e incluso se incrementa (HR = 2.95; IC 95%: 1.03-8.47; p-valor = 0.043), tras ajustar por todos los factores confusores y/o modificadores del efecto anteriormente indicados.

III.4 ESTUDIO DESCRIPTIVO EN EL ESTUDIO DE BASE PARA DEMENCIA VASCULAR

III.4.1 SEGÚN EL SÍNTOMA PSICOPATOLÓGICO ANHEDONIA y DEMENCIA VASCULAR

Durante el periodo de seguimiento de 4.5 años, 1,565 (55.3%) fueron no-casos de demencia y 25 (0.9%) fueron casos incidentes de demencia vascular (Ver Material y Métodos: Sección II.2.2. Características específicas de la presente Tesis doctoral. Figura II.2.2.-1).

III.4.1.1 Comparación de las características sociodemográficas

La Tabla III.4.1.1.-1., muestra las características sociodemográficas de los sujetos en el estudio de base de acuerdo a la incidencia de demencia vascular.

TABLA III.4.1.1.-1. Características sociodemográficas en función de la condición de demencia vascular incidente

VARIABLES	STATUS EN EL SEGUIMIENTO		
	No caso de demencia (N = 1,565)	Demencia vascular (N = 25)	p-valor
Edad (años)	73.4 (6.5)	81.3 (6.2)	<0.001
Sexo femenino	874 (55.8%)	13 (52%)	0.856
Nivel educativo (años)	7.6 (3.9)	6.3 (3.4)	<0.001
Estado civil (ref. soltero)			0.026
Casado/En pareja	1,001 (63.9%)	12 (48%)	
Anteriormente casado	409 (26.1%)	12 (48%)	

Notas: Los datos se muestran como medida (desviación estándar) o bien como frecuencia (%).

Los casos incidentes de demencia vascular fueron significativamente más mayores y poseían un menor nivel educativo.

III.4.1.2 Comparación de las variables psicopatológicas

La Tabla III.4.1.2.-1., recoge las variables psicopatológicas de estudio y el rendimiento cognoscitivo a través de la ejecución del MMSE en el estudio de base.

TABLA III.4.1.2.-1. Factores de riesgo psicopatológicos en función de la condición de demencia vascular incidente

VARIABLES	STATUS EN EL SEGUIMIENTO		
	No caso de demencia (N = 1,565)	Demencia vascular (N = 25)	p-valor
Depresión	110 (7%)	2 (8%)	1
Anhedonia	48 (3%)	4 (16%)	0.002
Puntuación MMSE	30.8 (2.8)	28.8 (3.0)	<0.001

Notas: Los datos se muestran como medida (desviación estándar) o bien como frecuencia (%).

Los casos incidentes de demencia vascular tenían un peor rendimiento cognoscitivo y mayor probabilidad de padecer anhedonia.

III.4.1.3 Comparación de las variables indicadoras de salud

La Tabla III.4.1.3.-1., recoge los factores de riesgo comportamental, los de riesgo vascular y el estado funcional de los participantes en relación con el desempeño de las actividades de la vida diaria (básicas e instrumentales).

TABLA III.4.1.3.-1. Factores indicadores de salud en función de la condición de demencia vascular incidente

VARIABLES	STATUS EN EL SEGUIMIENTO		
	No caso de demencia (N = 1,565)	Demencia vascular (N = 25)	p-valor
FACTOR DE RIESGO COMPORTAMENTAL			
IMC	27.1 (6.3)	27.4 (5.6)	1
FACTORES DE RIESGO VASCULAR			
Diabetes	192 (12.2%)	3 (12%)	1
Hipertensión	1,116 (71.3%)	21 (84%)	0.245
Enfermedad vascular previa	110 (7%)	1 (4%)	0.868
FUNCIONALIDAD DIARIA			
ABVD	69 (4.4%)	11 (44%)	<0.001
AIVD	131 (8.4%)	14 (56%)	<0.001

Notas: ABVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria. AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria. Los datos se muestran como medida (desviación estándar) o bien como frecuencia (%).

Se objetivó que los factores de riesgo vascular no alcanzaron la significación estadística en relación a la distribución en función del estado de demencia vascular incidente. Sin embargo, la funcionalidad de los participantes se veía comprometida tanto en las actividades básicas como en las instrumentales de la vida diaria en los casos de demencia vascular incidente empeorando progresivamente con el curso clínico de esta entidad nosológica.

III.4.2 ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA DE DEMENCIA VASCULAR

III.4.2.1 Según el síntoma psicopatológico anhedonia basal

La Tabla III.4.2.1.-1., indica el riesgo de demencia vascular según la condición anhedonia en el estudio de base.

TABLA III.4.2.1.-1. **Riesgo de demencia vascular según anhedonia en el estudio de base**

CONDICIÓN ANHEDONIA EN EL ESTUDIO DE BASE	Número (%) de casos incidentes de demencia vascular
NO-CASOS (N = 1,627)	21 (1.2%)
CASOS (N = 59)	4 (6.8%)

Objetivamos un mayor porcentaje de casos incidentes de demencia vascular entre aquellos sujetos con alteración de la capacidad hedónica (7.7%) frente a los no-casos (1.4%), dicha diferencia alcanzó la significación estadística (p -valor = 0.015).

III.4.3 ANÁLISIS DE LAS TASAS DE INCIDENCIA DE DEMENCIA VASCULAR

III.4.3.1 Según el síntoma psicopatológico anhedonia basal

La Tabla III.4.3.1.-1., muestra el riesgo de demencia vascular según la condición anhedonia en el estudio de base.

TABLA III.4.3.1.-1. **Tasas de incidencia de demencia vascular en función de la anhedonia en el estudio de base**

CONDICIÓN ANHEDONIA EN EL ESTUDIO DE BASE	Número (%) de casos incidentes de demencia vascular	Personas – año	TI (por 1,000 personas-año) (IC 95%)	RTI (IC 95%)
NO-CASOS (N = 1,627)	21 (1.2%)	10,522	2.0 (1.2-3.0)	1
CASOS (N = 59)	4 (6.8%)	424	9.4 (2.5-24.5)	4.73 (0.44-3.55)

Notas: TI – Tasa de incidencia; RTI – Razón de tasas de incidencia.

La tasa de incidencia de demencia vascular fue mayor entre los casos de anhedonia (TI = 9.4; IC 95%: 2.5-24.5) frente a aquellos que conservaban la capacidad de disfrute (TI = 2.0; IC 95%: 1.2-24.5). Específicamente, el riesgo de demencia vascular se multiplicó por 4.7 en aquellos casos de anhedonia basales (RTI = 4.73; IC 95%: 1.62-13.77) en comparación con los sujetos sin alteración del tono hedónico, dicha diferencia alcanzó la significación estadística (p -valor=0.017).

III.4.4 ANÁLISIS DE LAS CURVAS DE SUPERVIVENCIA

III.4.4.1 Según la presencia de anhedonia

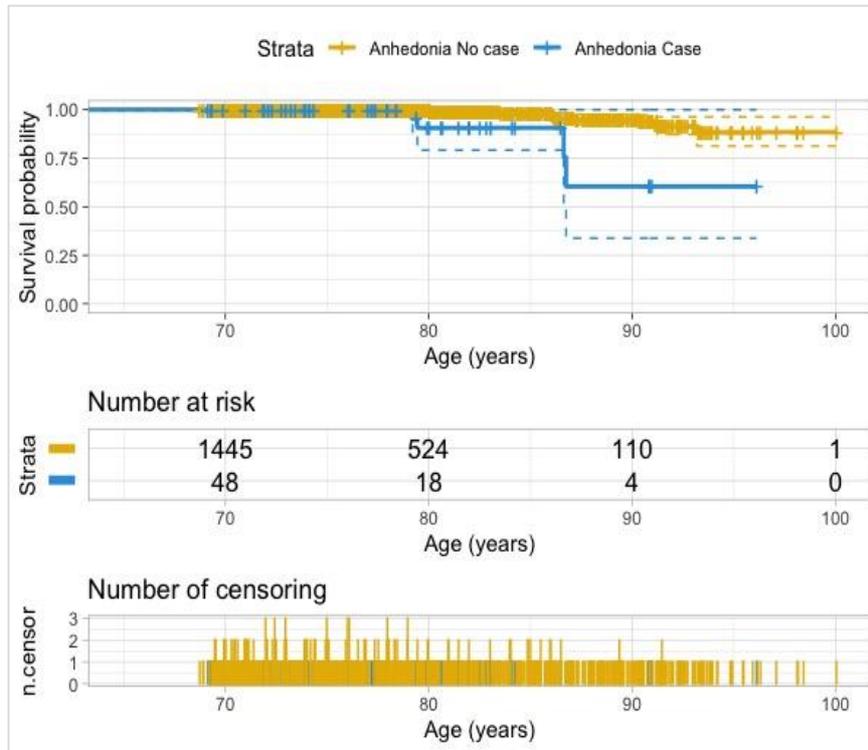
La Figura III.4.4.1.-1., muestra la comparación entre las dos curvas de supervivencia en función de la presencia de la manifestación clínica anhedonia.

En ella se revela una probabilidad de supervivencia más favorable entre el grupo de no-casos de anhedonia (test de Tarone-Ware (320): p -valor = 0.002).

La mediana de supervivencia, es entendida como la edad en el que la probabilidad de sobrevivir a la demencia global es igual a 0.50 en cada grupo de sujetos (casos y no casos de anhedonia), y se representa en la figura como una línea negra discontinua.

Observamos que la supervivencia para aquellos participantes que conservaban una adecuada capacidad hedónica fue significativamente superior que la correspondiente a los sujetos con anhedonia (p -valor < 0.001). Notemos que ninguno de los grupos alcanzó la mediana de supervivencia.

Figura III.4.4.1.-1. Curvas de supervivencia para la incidencia de demencia vascular de acuerdo a la condición de anhedonia en el estudio de base



Notas: Strata (Estratos): Grupo anhedonia. n.censor es el número de datos censurados (los participantes que fallecieron o fueron categorizados como pérdidas durante el seguimiento).

III.4.5 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

III.4.5.1 Modelo univariado de regresión de Cox para el riesgo de Demencia vascular asociado a la condición anhedonia

Inicialmente confeccionamos un modelo univariado de regresión de Cox (306) [Modelo 1], donde incluimos además del síntoma psicopatológico anhedonia, las características sociodemográficas tales como el sexo, los años de educación y el estado civil (Tabla III.4.5.1.-1.).

Tabla III.4.5.1.-1. Modelo univariado de regresión de Cox [Modelo 1]

CONDICIÓN ANHEDONIA EN EL ESTUDIO DE BASE	Número (%) de casos incidentes de demencia vascular	MODELO UNIVARIADO	
		HR (IC 95%)	p-valor
NO-CASOS (N = 1,627)	21 (1.2%)	1	
CASOS (N = 59)	4 (6.8%)	7.07 (2.27 – 22.00)	<0.001

Notas: IC y p-valor relacionados con el HR fueron de una "aproximación normal" del test de Wald's χ^2 con 1 grado de libertad. HR = Hazard Ratio.

El riesgo de demencia vascular se multiplicó significativamente por 7 en el grupo de participantes con anhedonia frente a aquellos sujetos sin esta manifestación clínica cuando controlamos por las características sociodemográficas previamente descritas (HR: 7.07; IC 95%: 2.27-22.00; p -valor < 0.001).

III.4.5.2 Modelo multivariado de regresión de Cox para el riesgo de Demencia vascular asociado a la condición anhedonia

Posteriormente, construimos un modelo de regresión de Cox multivariado [Modelo 2], en el que además incluimos otras variables tales como los factores de riesgo vascular (hipertensión, diabetes, historia de enfermedad vascular previa e IMC), la funcionalidad en las actividades diarias y los factores de riesgo psicopatológico tales como la depresión y el rendimiento cognoscitivo en el MMSE en el estudio de base (Tabla III.4.5.2.-1.).

Tabla III.4.5.2.-1. Modelo multivariado de regresión de Cox [Modelo 2]

CONDICIÓN ANHEDONIA EN EL ESTUDIO DE BASE	Número (%) de casos incidentes de demencia vascular	MODELO MULTIVARIADO	
		HR (IC 95%)	p -valor
NO-CASOS (N = 1,627)	21 (1.2%)	1	
CASOS (N = 59)	4 (6.8%)	5.96 (1.73 – 20.56)	0.005

Notas: IC y p -valor relacionados con el HR fueron de una “aproximación normal” del test de Wald’s χ^2 con 1 grado de libertad. HR = Hazard Ratio.

Se objetiva que la asociación descrita en el [Modelo 1] entre la presencia de la alteración del tono hedónico y el riesgo de desarrollar demencia vascular, en el modelo multivariado se atenuó ligeramente (HR = 5.96; IC 95%: 1.73-20.56), tras ajustar por todos los factores confusores y/o modificadores del efecto anteriormente indicados, persistiendo la significación estadística (p -valor = 0.005).

IV DISCUSIÓN

IV.1 DE LA METODOLOGÍA: MUESTRA Y DISEÑO

IV.1.1 DE LAS MUESTRAS

La muestra inicial se seleccionó a partir de la población general (el censo) de la ciudad de Zaragoza, lo que implica que no hubo un proceso de exclusión de individuos por ninguna causa relativa a su origen, clase social o lugar de residencia (se incluyeron también los individuos institucionalizados, ingresados en residencias de ancianos, centros psiquiátricos...).

Se decidió trabajar con una muestra aleatoria de la lista del censo de 1991 de la ciudad de Zaragoza. Se seleccionaron tanto hombres como mujeres de 55 o más años, estratificados por sexo y edad (en categorías de 5 años). Al utilizar un sistema aleatorio con afijación proporcional la muestra es representativa de la comunidad de origen. Se obtuvo una muestra de 9,739 individuos. Existen datos que apoyan el suficiente tamaño de la muestra a la hora de generalizar los resultados obtenidos a la población general (258,282,324) por lo que consideramos que esta muestra inicial es apropiada a los propósitos del estudio.

A la hora de poder realizar las comparaciones tendremos en cuenta:

- El factor edad debido a que estábamos interesados en una población psicogeriátrica, por lo que nos centramos en aquellos sujetos de 65 o más años, libres de deterioro cognoscitivo, para poder examinar exhaustivamente la capacidad de disfrute y su alteración, controlando por la presencia de depresión, y su potencial asociación con la demencia global incidente y los subtipos más frecuentes.
- El lugar de residencia (exclusión o no de individuos institucionalizados). En nuestro estudio no se excluyeron los individuos institucionalizados sino que se les entrevistó en la institución donde estaban viviendo en el momento de la entrevista. Al no excluir a los individuos que viven en residencias, nuestra muestra resulta lo más representativa posible de la población general.

IV.1.2 DE LAS TASAS DE RESPUESTA

La tasa de respuesta obtenida por nuestro estudio, tras excluir las pérdidas esperadas de la muestra (los que emigraron y los fallecidos), fue del 63.6% en la Ola I, 87.2% en la Ola II,

85.8% en la Ola III. La tasa de rechazo fue del 20.5% en la Ola I, 9.9% en la Ola II, 9.3% en la Ola III.

Los estudios epidemiológicos clásicos consideran muy aceptable una tasa de respuesta por encima del 70% en estudios con muestras amplias como el Estudio Framingham de problemas vasculares (325).

De modo similar, las tasas de respuesta halladas en nuestro estudio son consistentes con las comunicadas en estudios epidemiológicos de demencia similares: Barberger-Gateau (326) en Gironde (Francia) tuvo una tasa de respuesta del 68.9%; Sikkes (327) en diversas poblaciones de Europa obtuvo una tasa de respuesta del 86.2% (7% rechazos); Luck (328) en Leipzig (Alemania) comunicó una tasa de respuesta del 74.6% (14,2% rechazos); y Fauth (329) en Utah (EEUU) notificó una tasa de respuesta del 58.6%.

Al realizar el análisis pormenorizado de la tasa de respuesta en su conjunto no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la distribución por sexo en los sujetos no entrevistados respecto a los sujetos entrevistados. Sí se encontraron, sin embargo, diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la distribución por estratos de edad. Aquí la tasa de no-entrevista se incrementa en los estratos de mayor edad. Dicho incremento se compensa en parte con el desplazamiento etario de la muestra entrevistada (retraso temporal de unos tres años entre el momento de la obtención del muestreo censal y el trabajo de campo). Se obtiene así un grupo etario en estos estratos similar a la muestra inicial.

Creemos que la tasa de respuesta de nuestro estudio es aceptable, por lo que consideramos que la tasa de respuesta y, en particular, la tasa de negativas no han sesgado seriamente los resultados.

IV.1.3 SESGO DE INFORMACIÓN

El sesgo de información existente en una encuesta de salud depende fundamentalmente de la validez y fiabilidad del instrumento de medida utilizado y de los errores sistemáticos debidos a los entrevistadores. La validez y fiabilidad del método y de los instrumentos empleados para la exploración psicopatológica y cognoscitiva del anciano han sido debidamente documentadas. La estrategia de selección y entrenamiento de los entrevistadores así como el control de su actividad durante el trabajo de campo contribuyó tanto a minimizar el sesgo del observador como a mejorar los niveles de participación.

IV.1.4 INSTRUMENTOS UTILIZADOS

En cuanto a los instrumentos, se han utilizado en lo posible instrumentos estandarizados y validados en nuestro medio, tal como se describe en el apartado “Material y Método”. La validez y fiabilidad de alguno de los instrumentos empleados están acreditadas por la experiencia investigadora de nuestro grupo en estudios epidemiológicos en población anciana (319,330).

En cuanto a la entrevista global, se ha utilizado la metodología estándar de la Entrevista ZARADEMP, unificada para el grupo EURODEM, con el fin de permitir posteriormente la comparabilidad de los resultados de los estudios de los diferentes grupos al tratarse de un estudio multicéntrico europeo (258,281).

IV.1.5 LIMITACIONES DEL DISEÑO DEL ESTUDIO

Los resultados de la presente investigación están sujetos a diversas limitaciones que a continuación describimos.

Las limitaciones potenciales del estudio dependen del proceso diagnóstico: la demencia incidente sólo se podía diagnosticar en los momentos definidos de las evaluaciones de seguimiento, por lo que el tiempo de inicio de la enfermedad se estableció en el punto medio entre el momento del diagnóstico y la fecha de la anterior entrevista; y la proporción de casos de demencia que completaron el protocolo diagnóstico hospitalario fue limitada. Pese a ello, consideramos que nuestros resultados no se han alterado de forma importante, ya que el acuerdo entre el panel y el diagnóstico hospitalario fue significativo.

Entre las limitaciones de la evaluación del síntoma psicopatológico anhedonia, hemos utilizado el GMS como entrevista clínica estandarizada semiestructurada que resulta específica para la valoración del estado mental de las personas mayores (293). Este instrumento psicométrico incluye ítems melancólicos como el relacionado con la exploración de la capacidad hedónica a través de un único ítem [*¿Disfruta usted con algo?, ¿Qué le gusta hacer últimamente? (¿Ha habido algún cambio?)*], no habiendo utilizado instrumentos psicométricos específicos para la valoración de la anhedonia. No obstante, consideramos que con las mencionadas y breves cuestiones es posible realizar una exploración de dicha manifestación clínica que posteriormente fue clasificada como “0” cuando el síntoma estaba ausente, como “1” cuando

el síntoma estaba presente pero su intensidad era leve o era poco frecuente y como “2” cuando el síntoma era frecuente y/o grave.

Además, nuestro periodo de seguimiento clínico es relativamente corto por lo que resulta complejo clarificar completamente si el síntoma psicopatológico anhedonia es un factor de riesgo de demencia o un síntoma prodrómico anterior al declive cognitivo y a la alteración del funcionamiento global del individuo. Por todo ello, sería necesario incluir el análisis de biomarcadores en sangre, suero o líquido cefalorraquídeo que nos permitiera conocer los mecanismos fisiológicos y psicopatológicos subyacentes, entre la presencia del síntoma anhedonia y la aparición de demencia y su descripción por los subtipos específicos más frecuentes.

Con respecto a la comparación de nuestros hallazgos con los reportados por la bibliografía científica, encontramos escasos estudios epidemiológicos que centren su análisis en la manifestación clínica anhedonia, como entidad unitaria e independiente del síndrome depresivo, en una muestra de adultos mayores cognitivamente intactos.

Bajo estos criterios descritos, resulta difícil encontrar investigaciones previas que analicen la potencial asociación entre la anhedonia y el riesgo de demencia global incidente y describa los subtipos de demencia más frecuentes que puede acarrear su presencia. Además, los autores que se han centrado en la alteración de la capacidad hedónica, en ocasiones abordan este constructo desde una perspectiva inexacta equiparándola con otra sintomatología más relacionada con la falta de interés, la disminución o la pérdida de ilusión, la desesperanza o la reducción del afecto positivo, por lo que resulta compleja la comparación con nuestros resultados obtenidos.

Finalmente, seleccionamos los factores que podrían estar vinculados al desarrollo de demencia según la evidencia científica disponible en el momento de planificar el estudio. No obstante, es posible que no hayamos controlado por todos los factores confusores y/o modificadores del efecto existentes en el marco de la asociación entre la anhedonia, la demencia global y los subtipos de demencia más frecuentes (Enfermedad de Alzheimer y demencia vascular). También, hemos de señalar en este punto que a pesar de haber recogido muestras biológicas para investigar la función del alelo APOE- ϵ 4, no se ha podido incluir en el presente estudio ya que se encuentra en proceso de análisis. Así mismo, sería necesario realizar un estudio de neuroimagen completo a todos nuestros participantes, que incluyera pruebas diagnósticas estructurales y funcionales en aras de conocer los correlatos neuroanatómicos y sus implicaciones clínicas.

IV.1.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para los principales análisis del presente estudio, utilizamos el análisis de supervivencia construyendo las Curvas de Kaplan-Meier, que tienen la ventaja de evaluar datos a lo largo de un periodo de observación, más que conferir el análisis a un examen transversal del evento final.

Elegimos el modelo de regresión de Cox frente al modelo de la regresión logística porque permite tener en cuenta el factor tiempo, aportando en nuestro caso una estimación de riesgo más ajustada, ya que el desarrollo de demencia y en concreto, de Enfermedad de Alzheimer y de demencia vascular, ocurre tras un periodo de tiempo variable para cada sujeto y no todos los sujetos mantienen el mismo tiempo de seguimiento.

Así, para explorar los mecanismos subyacentes a la asociación entre el síntoma psicopatológico anhedonia y el riesgo de demencia global, EA y demencia vascular, construimos dos modelos en los que gradualmente controlamos por potenciales confusores y/o modificadores del efecto. El parámetro obtenido mediante este modelo es la Hazard ratio (HR), que corresponde a tasas instantáneas de ocurrencia del suceso. En definitiva, el modelo de Cox realiza un promedio, de manera ponderada, de las Hazard Ratio (HR) de los diversos momentos en los que se produce el suceso (321,322,331).

IV.2 DE LOS RESULTADOS

IV.2.1 DEL ESTUDIO DESCRIPTIVO

La comparabilidad de los resultados obtenidos en este y en otros estudios sobre personas mayores se halla limitada por importantes diferencias metodológicas. No obstante, resulta interesante comparar las distintas variables sociodemográficas, de salud y psicopatológicas que pueden estar asociadas con la presencia del síntoma anhedonia. Además, resulta relevante analizar la asociación entre la presencia del síntoma psicopatológico anhedonia, en ausencia de deterioro cognitivo y controlando por la presencia de depresión, con el objetivo de identificar esta manifestación clínica como un potencial factor de riesgo que puede conducir al desarrollo de la demencia global incidente, la EA incidente y la demencia vascular incidente.

Con ello, se pretende resaltar la presencia de la anhedonia como un potencial factor de riesgo de las descritas patologías con el objetivo de posibilitar, en líneas futuras, un programa de intervención a diferentes niveles que resulte efectivo en estos sujetos en riesgo, en aras de enlentecer el curso clínico de dichas entidades clínicas o incluso revertirlas antes de que el deterioro cognoscitivo esté francamente establecido y exista un claro declive funcional acompañante.

IV.2.1.1 DE LA ANHEDONIA

La anhedonia como estado implica cierta vulnerabilidad cerebral ante la génesis de diversos trastornos mentales y del comportamiento (depresión mayor, entidades nosológicas dentro del espectro psicótico...) (332), dado que acarrea un riesgo biológico que impacta aversivamente en los circuitos neuronales relacionados con el placer y el sistema de recompensa (sistema dopaminérgico mesolímbico y su interacción con el sistema de opioides endógeno) (333) y conlleva alteraciones neuroanatómicas profundas y a nivel de la sustancia blanca (334), entre otras.

Así, nos encontramos ante una manifestación psicopatológica con carga genética que ha sido poco estudiada, a la que además se le suma el efecto de la historia del aprendizaje y la interacción bidireccional con el contexto sociocultural (335).

Es por ello, que el continuum que abarca la capacidad hedónica resulta de una muy elevada complejidad descriptiva e incluye otros constructos y procesos interrelacionados que emergen en un entorno particular y que cuenta con multitud de diferencias individuales a las que se debe atender en su conjunto.

En el contexto del funcionamiento de las emociones y la regulación del afecto cabe mencionar la alexitimia, entendida como la dificultad para la identificación y diferenciación de las emociones y, por ende, la alteración de la capacidad para su adecuada experimentación.

Ambos fenómenos estarían solapados, dado que un sujeto que no reconoce sus emociones (incluidas las relacionadas con lo hedónico), sería incapaz de experimentarlas (anhedonia) (336) y de dirigir, dentro del contexto de la interacción social, su comportamiento (anhedonia social), con la consiguiente pérdida del reforzamiento positivo que acarrearía la falta de esta conducta y que consolidaría a su vez, dicha incapacidad. Todo ello, conceptualizado en el marco de unas circunstancias ambientales que no promuevan una libre comunicación y expresión emocional, podría dificultar un adecuado desarrollo madurativo de la capacidad hedónica (336) y su integración dentro del repertorio conductual habitual del individuo, su correcto despliegue en cada situación contextual y la correspondiente respuesta obtenida así como su regulación.

En nuestra muestra inicial (ZARADEMP-I) reclutamos a 4,803 sujetos, de los que excluimos a 746 al ser considerados como casos o subcasos de demencia y a 1,013 individuos por ser menores de 65 años dado que estábamos interesados en la población psicogeriatrica cognitivamente intacta de la ciudad de Zaragoza. Así, de los 3,044 sujetos incluidos en el estudio de base, además excluimos a 214 participantes debido a no poder ser clasificados como “casos” o “no casos” de anhedonia.

De los “no-casos” de anhedonia finales (N = 1,627), el 6.7% de los participantes fueron “casos” de demencia global incidente (N = 110), de los cuales el 63.6% eran casos de EA (N = 70), el 19.1% eran casos de demencia vascular (N = 21) y el 17.3% otras demencias (N = 19), frente al 93.3% de los sujetos restantes que se encontraban libres de demencia.

Sin embargo, de los “casos” de anhedonia finales (N = 59), el 18.6% fueron “casos” de demencia global incidente (N = 11), lo que supone casi el triple de casos de demencia comparados con aquellos sin esta manifestación psicopatológica. De estos 11 sujetos, el 63.6% fue clasificado como casos de EA (N = 7) y el 36.4% como “casos” de demencia vascular (N = 4).

Dicho de otro modo, la anhedonia estaba presente en el 9% de los sujetos clasificados como “casos” de demencia global incidente, en el 9% de los sujetos con EA y en el 16% de los individuos con demencia vascular (Ver Material y Métodos: Sección II.2.2. Características específicas de la presente Tesis doctoral. Figura II.2.2.-1).

IV.2.1.1.1 Distribución de la edad

Al comparar aquellos sujetos con alteración de la capacidad hedónica (N = 59), frente a los que se encuentran libres de dicha manifestación psicopatológica (N = 1,627), objetivamos que son significativamente más mayores (74.7), que aquellos que mantienen una adecuada capacidad de disfrute (74.0).

La sintomatología negativa a lo largo de la vida tiende a recrudecerse o incluso a aparecer de *novo*, fruto de un proceso relacionado con la edad y con el envejecimiento en los circuitos basales donde se incluyen las conexiones córtico-estriado-tálamo-corticales (337).

Especial mención requieren las alteraciones relacionadas con la disregulación del sistema motivacional y de recompensa, sobre todo en personas mayores sin psicopatología previa, señalando modificaciones significativas en el tono hedónico agravado con el paso de los años (337). Esta forma de presentación clínica, que incluiríamos dentro de la esfera de lo psicótico o bien de lo melancoliforme, podría también acentuarse en personas con algún tipo de Trastorno Mental Grave (TMG) como el espectro de la esquizofrenia o bipolar, acompañado del efecto de la variable envejecimiento. Resultan de un notable interés la anhedonia física y la social en el grupo poblacional con la descrita psicopatología, debido a que los déficits en las mencionadas modalidades de la capacidad hedónica están asociados de manera independiente con una peor calidad de vida relacionada con la salud, siendo un factor de peor pronóstico clínico (338).

También, aquellas personas con un Síndrome defectual, en contexto de un diagnóstico de Esquizofrenia, tienen un mayor riesgo de presentar deterioro cognoscitivo, el cual se encuentra directamente relacionado con la edad y con el número de años desde el debut clínico, no encontrando esta asociación estadística con factores como el sexo ni el nivel de educación formal recibida (339).

Cabe señalar la intersección y solapamiento entre el fenómeno de la edad y la alteración de la capacidad hedónica con el paso del tiempo, así como el potencial riesgo que ambos pueden acarrear en el desarrollo de un Trastorno Neurocognitivo.

Es por ello, que resulta de vital importancia su identificación y tratamiento apropiado, con el objetivo de dirigir la conducta del individuo hacia metas valiosas, significativas, reforzantes y con contenido vital que resulte estimulante en base a la escala de valores particular de cada sujeto.

IV.2.1.1.2 Distribución del sexo

El 84.7% (N = 50) de los sujetos de una muestra de estudio con alteración en la tonalidad hedónica, eran mujeres. Sin embargo, dentro del grupo sin la condición anhedonia, la variable sexo femenino está presente en el 55.4% (N = 901) de los “no-casos”.

Existen diferencias por sexo en la prevalencia de los episodios depresivos mayores, siendo más frecuentes entre las mujeres (340). No obstante, todavía se investigan los mecanismos biológicos implicados, señalando que la inflamación crónica puede inducir una menor capacidad de anticipación de una determinada recompensa, lo que se traduce en la presencia de la anhedonia exclusivamente en el sexo femenino, no objetivando este tipo de respuesta en el sexo opuesto (341), lo que podría explicar las diferencias encontradas en la distribución de esta variable en función de la condición anhedonia.

IV.2.1.1.3 Distribución del nivel educativo

En relación a nuestra muestra de trabajo, aquellos participantes que presentaban el síntoma psicopatológico anhedonia tenían un menor número de años de educación formal (6.3 años), en comparación con aquellos que conservaban la capacidad hedónica (7.5 años).

Se ha reportado que los sujetos libres de demencia que presentan anhedonia tienen menor número de años de educación formal (8.48 + 5.11: p-valor = 0.028), comparados con aquellos que preservan esta capacidad hedónica (9.36 + 5.29: p-valor = 0.028) (276), lo que se encuentra en consonancia con los resultados obtenidos en nuestra investigación en la distribución de esta variable sociodemográfica.

Además, se hipotetiza que un mayor número de años de estudios formales, se asocia a diferentes variables contextuales como un adecuado nivel socioeconómico y un mayor acceso a la educación sanitaria. Este hecho puede favorecer un estilo de vida más saludable y facilitar el acceso a los recursos sanitarios apropiados, así como beneficiarse de una mayor estimulación mental, física y afectiva que conlleven una mejor consecución de hitos madurativos y del desarrollo emocional, cognitivo, intelectual y de la personalidad (342). Con todo ello, la conducta del individuo podría dirigirse con mayor probabilidad hacia actividades altamente reforzantes, permitiendo una adecuada adquisición y consolidación de la capacidad de disfrute.

IV.2.1.1.4 Distribución del estado civil y tipo de convivencia

El 54.2% (N = 32) de los participantes de nuestro estudio con anhedonia prevalente se encontraban casados o en pareja, mientras que la situación civil del 30.5% (N = 18) con esta condición, era anteriormente casado.

En relación a los sujetos libres de anhedonia, el 62.4% (N = 1,015) estaban casados o en pareja, mientras que la situación civil del 28.5% (N = 464) era anteriormente casado.

Aunque no se ha estudiado la distribución de la variable estado civil entre aquellos sujetos mayores sin depresión que presentan anhedonia, algunos autores han reportado la asociación entre la viudedad y la depresión. Las personas mayores cuyo estado civil es de viudedad, tienen más riesgo de desarrollar un episodio depresivo (OR = 1.34; IC 95%: 1.2-1.49), que aquellas que continúan casadas (OR = 1.16; IC 95%: 1.02-1.40) (343). No obstante, este riesgo es todavía mayor entre aquellas personas que además de ser viudas, viven solas en el domicilio (OR = 1.56; IC 95%: 1.28-1.91), frente a aquellas que siguen casadas y residen acompañadas (343). Además, encontramos en la bibliografía científica un perfil poblacional de personas mayores que viven solas en su domicilio, existiendo una mayor probabilidad hacia el aislamiento social y a la pérdida de reforzadores externos. La prevalencia de depresión en adultos mayores que viven solos es de en torno al 18.6% (344), encontrando especialmente una mayor vulnerabilidad a padecer depresión entre aquellos del grupo etario de 80 años y en adelante (345).

Sin embargo, aunque podría ser esperable encontrar un mayor porcentaje de casos de anhedonia prevalente entre aquellos participantes del grupo “anteriormente casado”, en comparación con aquellos “casados o en pareja”, no hemos encontrado diferencias

estadísticamente significativas en la variable relativa al estado civil y al tipo de convivencia, en función de la condición anhedonia entre nuestra muestra de estudio (p – valor = 0.225).

IV.2.1.1.5 Distribución de los indicadores de salud

Entre la muestra considerada caso prevalente de anhedonia y en relación con los factores indicadores de salud, el índice de masa corporal era significativamente superior (27.7), frente a aquellos que conservaban un adecuado tono hedónico (26.9), (p – valor < 0.001).

Se ha objetivado que la presencia de esta manifestación psicopatológica en una muestra de adolescentes, evaluada de forma autoinformada mediante la Escala de Placer de *Snaith-Hamilton* (SHAPS) (346), incrementa el riesgo de conversión desde normopeso a sobrepeso utilizando el IMC como referencia (OR = 1.28; IC 95%: 1.04-1.53, p -valor = 0.006), y desde la condición de sobrepeso a obesidad (OR = 1.29; IC 95%: 1.09-1.49, p -valor = 0.001) (347). No obstante, estos hallazgos no se han replicado en una muestra con un perfil poblacional de adultos mayores.

En relación a la distribución de los factores de riesgo vascular entre aquellos sujetos con anhedonia prevalente, hemos de señalar que la Diabetes Mellitus se encuentra en el 18.6% (N = 11), frente al 11.9 % (N = 195) de los que mantienen una adecuada tonalidad hedónica.

Diversos estudios epidemiológicos sugieren la relación bidireccional entre el síndrome depresivo y la Diabetes Mellitus tipo 2 (123,248,348,349). Se señala especialmente al componente motivacional y al relativo a la toma de decisiones inherente al constructo anhedonia como nexo de unión entre estas dos entidades nosológicas, desconociendo las vías neurobiológicas subyacentes (aspectos psicosociales, respuesta comportamental, vía inflamatoria y/u oxidativa, etc.) (348).

Sin embargo, nuestro estudio no ha encontrado diferencias que resultaran estadísticamente significativas en la distribución de la Diabetes Mellitus en los participantes con anhedonia prevalente (p – valor = 0.189).

En lo concerniente a la hipertensión arterial, este factor de riesgo vascular se encuentra presente en el 71.1% (N = 42) de los sujetos con anhedonia en el estudio de base y en el 71.1% (N = 1,157) libres de esta condición. No obstante, estas diferencias no han resultado estadísticamente significativas (p – valor = 1).

En cuanto a la historia de enfermedad vascular previa, esta patología se encontraba en el 18.6% (N = 6) de aquellos sujetos con anhedonia y en el 6.7% (N = 110) de aquellos que mantenían esta capacidad íntegra.

Estudios previos han profundizado en la alteración de la capacidad hedónica y sugieren que se trata de un factor predictor de futuros eventos cardiacos (124). Además, señalan que la presencia de anhedonia impacta aversivamente en el pronóstico vital entre aquellos sujetos que han sufrido un Síndrome Coronario Agudo y que este riesgo incrementado de mortalidad se mantiene incluso durante los tres años posteriores al desarrollo del evento cardiaco (249).

Así mismo, la presencia de la alteración de la capacidad de experimentación de disfrute con las actividades hedónicas, es un factor de mortalidad entre aquellos sujetos con enfermedades de las arterias coronarias que han requerido la implantación de un *stent* (HR = 2.55; IC 95%: 1.46-4.34) (250). También, se ha reportado una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de anhedonia y la mortalidad en sujetos sometidos a una intervención coronaria percutánea, incluso tras un periodo de seguimiento de 7 años (HR = 1.5, IC 95%: 1.03-2.22) (251). No obstante, el constructo anhedonia en ambos estudios se equipara a la “reducción del afecto positivo” (en contraposición a lo que categorizan como “estados del humor negativo” haciendo alusión a la ansiedad y a la depresión) y es medido utilizando la *Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión* (HADS), un instrumento psicométrico autoaplicado, de *screening* de depresión y/o ansiedad, que acarrea un tiempo inferior de autoevaluación a 10 minutos y que no es específico para el subtipo poblacional psicogeriatrico que han pretendido estudiar.

Sin embargo, las diferencias que hemos encontrado en nuestra investigación para esta variable en concreto, no han alcanzado la significación estadística (p – valor = 0.516).

IV.2.1.1.6 Distribución del rendimiento cognoscitivo

Entre la muestra con anhedonia prevalente y en lo relativo al rendimiento cognoscitivo, la puntuación obtenida en la ejecución del MMSE era significativamente inferior (29.3), comparada con aquellos sujetos que conservaban la tonalidad hedónica (30.7), (p – valor < 0.001).

Además, trabajos previos estudian la aparición del síntoma psicopatológico anhedonia en una población de personas mayores de etnia afroamericana libre de demencia, y confirman su asociación con un declive cognoscitivo sobre todo de la memoria semántica (271).

También, conceptualizado en el marco del desarrollo procesual que resulta característico en la persona con un trastorno del espectro psicótico, aparece un síndrome categorizado como defectual (siendo más prevalente en hombres, conlleva un peor pronóstico clínico y merma su funcionalidad (65)), donde encontraríamos manifestaciones clínicas como la anhedonia y otras de estirpe negativa. Así, en los individuos con esta sintomatología, se ha encontrado un peor rendimiento cognoscitivo, describiendo déficits cognitivos de perfil disejecutivo encontrándose especialmente afectadas la *working memory* y el pensamiento conceptual (abstracción, reflexión, pensamiento divergente, capacidad de solución de problemas....) (339).

IV.2.1.1.7 Distribución de la funcionalidad

En lo relativo a la funcionalidad de los sujetos del estudio en función de su ejecución en las actividades de la vida diaria, aquellos con anhedonia prevalente tuvieron un peor rendimiento en las actividades básicas (8.4%) de la vida diaria, comparados con aquellos sujetos que preservaban esta capacidad hedónica (5.6%), (p – valor < 0.001).

Además, aquellos sujetos con anhedonia, tuvieron un peor rendimiento en las actividades instrumentales de la vida diaria (23.7%), frente a aquellos individuos libres de esta manifestación psicopatológica (10.3%), (p – valor < 0.001).

IV.2.1.1.8 Distribución de la depresión

El 61% de los sujetos con anhedonia prevalente ($N = 36$), tenían un cuadro afectivo depresivo. Entre aquellos individuos sin alteración de la capacidad hedónica, el 5.4% ($N = 88$) presentaba depresión clínicamente significativa (p – valor < 0.001).

Se ha descrito que aquellos sujetos que tienen un cuadro endogeniforme antes de los 60 años de edad, tienen más riesgo de padecer síntomas residuales con el paso del tiempo debido a la hiperactivación del eje hipotalámico-hiposario-adrenal, con la consiguiente toxicidad por excesiva exposición cerebral a glucocorticoides y/o en el contexto de la hipótesis de la depresión vascular y las modificaciones cerebrales que conlleva (235,350), pudiendo ser el

reflejo clínico de un síndrome de deterioro de estirpe neuropsiquiátrica manifestado fundamentalmente con clínica afectiva y cognoscitiva (350).

IV.2.1.2 DE LAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS, PSICOPATOLÓGICAS Y DE SALUD EN FUNCIÓN DE LA DEMENCIA GLOBAL INCIDENTE, LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y LA DEMENCIA VASCULAR

IV.2.1.2.1 Distribución de la edad

En nuestra muestra de estudio, los participantes considerados como casos de demencia global incidente tenían una edad mayor (82.8 años), que aquellos sin demencia (73.4 años). Los sujetos con EA incidente, eran significativamente más mayores (84.1 años) que aquellos sin EA (73.4 años). Este mismo resultado se encontraba en aquellos sujetos con demencia vascular (81.3 años), en comparación con los individuos sin esta entidad clínica (73.4 años).

La edad avanzada se considera uno de los factores más significativos en solitario dentro de la patogénesis de todo tipo de demencias (176,351). Además, como ya hemos descrito previamente, la incidencia y la prevalencia de la demencia aumentan conforme avanza la edad. Así, en un reciente meta-análisis, se encontró que los grupos de 65-74 años, 75-84 años y más de 85 años, tenían una incidencia de EA de 3,43 por 1000 personas-año, de 13,78 por 1000 personas-año y de 35,74 por 1000 personas-año, respectivamente (162).

IV.2.1.2.2 Distribución del sexo

En lo referente a nuestra muestra reclutada, de los 121 participantes con diagnóstico de demencia global incidente no encontramos diferencias estadísticamente significativas con la variable sexo (p -valor = 0.116).

Tampoco encontramos diferencias por sexo en el caso de la condición demencia vascular (p -valor = 0.856) (352). No obstante, se ha descrito en la literatura científica que la prevalencia de demencia vascular es 1.8 veces mayor en varones que en mujeres (176).

En relación con nuestra investigación, de los 77 participantes con EA incidente, el 71.4% eran mujeres, lo cual está en consonancia con la literatura científica previa (162,171,195).

Las mujeres tienen más riesgo de desarrollar episodios depresivos mayores (340). Se estima que este riesgo es el doble para trastornos del humor, comparado con el sexo opuesto

(353). Un subtipo más grave de depresión es el melancólico, con gran carga biológica y más síntomas neurovegetativos. Aquellos sujetos que padecen un cuadro melancólico más allá de los 60 años de edad, tienen más riesgo de desarrollar demencia de cualquier tipo y se hipotetiza si podría tratarse de una fase prodrómica de EA o un factor de riesgo para la demencia vascular (350).

No obstante, el riesgo que acarrea la presencia de cada una de las diversas y heterogéneas manifestaciones clínicas afectivas en el desarrollo de deterioro cognitivo y el subtipo de demencia asociado a cada una de ellas, no ha sido estudiado previamente como entidades clínicas nucleares e independientes del síndrome depresivo.

IV.2.1.2.3 Distribución del nivel educativo

En relación a nuestra muestra de trabajo, la media del número de años de estudios académicos es significativamente inferior entre aquellos individuos con demencia global incidente (5.7 años) y con EA incidente (5.7 años), comparados con aquellos participantes libres de estas noxas (7.6 años). En relación a los sujetos con demencia vascular, también poseen un menor nivel educativo (6.3 años), frente a aquellos “no casos” de demencia vascular (7.6 años).

Dentro de los estudios epidemiológicos, el nivel educativo es una de las variables más apoyadas como factor de riesgo de desarrollo de demencia. Se defiende un gradiente de dosis-respuesta entre el número de años de educación formal y el riesgo de dicha condición clínica. Cada año de estudio formal reduce un 7% la probabilidad de desarrollo de EA y, mientras que un bajo nivel educativo incrementa el riesgo de demencia (RR = 1.41; IC 95% 1.19-1.64), un nivel de estudios superior es un factor protector que disminuye dicho el riesgo en torno a un 28% (RR = 0.72; IC 95% 0.64-0.80) (182). Además, la demencia vascular se relaciona con el número de años de estudios formales alcanzando cifras de prevalencia del 31.4% entre aquellos sujetos con al menos ocho años de educación, del 29.5% en aquellos entre 9 y 12 años de educación y del 12.5% en aquellos sujetos con más de 13 años de nivel educativo (352).

Así mismo, en relación con el nivel de estudios alcanzado a lo largo de la psicobiografía del sujeto, hemos de señalar la hipótesis de la reserva cognoscitiva que proporciona mecanismos de adaptación más eficientes que protegen frente a la neuropatogénesis propia de la EA (237) y de la demencia de etiopatogenia vascular (179,352,354). Además, esta reserva es un factor protector frente al inicio de la demencia en aquellos individuos con deterioro cognitivo leve (180) y es capaz de retrasar la aparición de las manifestaciones clínicas propias del síndrome

demencial, el declive cognitivo, el impacto negativo en la funcionalidad diaria y su progresión clínica.

De especial importancia resulta la educación recibida durante las etapas tempranas de la vida. No obstante, es robusta la evidencia científica que subraya la estimulación cognitiva y conductual como herramientas terapéuticas capaces de fortalecer la inteligencia cristalizada en relación con las funciones ejecutivas y la memoria semántica, modulando los efectos del envejecimiento cerebral (355), especialmente en un contexto psicosocial con relaciones armónicas intrafamiliares y que resulte ser un soporte social efectivo.

IV.2.1.2.4 Distribución del estado civil y tipo de convivencia

De los sujetos de nuestra muestra con Demencia global incidente, el 38% de ellos (N = 46) estaban casados o en pareja y el 63% (N = 63) había estado anteriormente casado. En relación a aquellos “no casos” de EA incidente, el 63.9% (1,001 sujetos) estaban casados o en pareja y el 26.1% restante (409 sujetos) había estado anteriormente casado. Sin embargo, de entre aquellos con EA incidente, el 29.9% (23 sujetos) estaba casado o en pareja, y el 68.8% (53 sujetos) había estado anteriormente casado. Además, entre los sujetos con demencia vascular el 48% de los sujetos estaba casado o en pareja (N = 12) y otro 48% había estado anteriormente casado (N = 12).

Algunos estudios sugieren que las personas solteras al final de la vida, sin cohabitar con otra persona, nunca haber estado casadas previamente y en situación de viudedad, tienen un mayor riesgo de desarrollo de demencia (184,356), pero no especifican el subtipo de la misma.

Todo ello puede estar en relación con la calidad de la participación en diferentes actividades lúdico-recreativas, el fortalecimiento y cuidado de un adecuado núcleo de coetáneos y la interacción contextual que implica. Así, puede que las personas sin este *engagement* social (188) tiendan hacia un mayor retraimiento en domicilio, abandono de actividades que previamente resultaban reconfortantes, una menor reactividad frente al entorno, la aparición de sintomatología motivacional (apato-abulia-anhedonia) y sentimientos de soledad que conduzcan y precipiten la aceleración de la patogénesis de la demencia y sus subtipos más frecuentes.

Se ha estudiado el papel de la viudedad y la soledad autopercibida que no ha sido elegida por la voluntad del sujeto, como posibles factores de incremento del riesgo de EA (185).

Se plantea que el sentimiento de soledad vivenciado de manera impuesta, está asociado con un incremento de la comorbilidad con la condición depresiva, riesgo que se mantiene incluso 12 años después de que la soledad sea exteriorizada verbalmente (187).

Sin embargo, se establece el matrimonio como un factor protector frente a la demencia, entendiendo que lleva implícito contar con un mayor círculo de iguales y el soporte de éstos en diversos dominios vitales del sujeto (356), pudiendo ser este lazo relacional y afectivo un modulador del efecto del paso del tiempo y contribuir a mantener una mejor tonalidad hedónica.

IV.2.1.2.5 Distribución de indicadores de salud

Entre los participantes de nuestra muestra considerados como “casos” de Demencia global incidente y en relación con los factores de riesgo vascular, el 11.6% padecía diabetes (14 sujetos), el 68.6% (83 sujetos) eran hipertensos y el 4.9% (6 sujetos) tenían enfermedad vascular previa. Entre los considerados como “no casos” de Demencia global incidente, el 12.2% (192 sujetos) tenía diabetes, el 71.3% (1,116 sujetos) padecía hipertensión arterial y el 7% (110 sujetos) tenía una enfermedad vascular previa.

Con respecto a los “casos” de EA incidente, el 10.4% (8 sujetos) tenía diabetes, el 63.6% (49 sujetos) padecía hipertensión arterial y el 6.5% (5 sujetos) había tenido una enfermedad vascular previa. Entre la muestra considerada como “no caso” de EA incidente, el 12.2% (192 sujetos) tenía diabetes, el 71.3% (1116 sujetos) padecía hipertensión arterial y el 7% (110 sujetos) había tenido una enfermedad vascular previa.

En relación a aquellos sujetos considerados “casos” de demencia vascular incidente, el 12% (3 sujetos) eran diabéticos, el 84% (21 sujetos) padecían hipertensión arterial y el 4% (1 sujeto) tenía enfermedad vascular previa. Entre los “no casos” de demencia vascular incidente, el 12.2% (192 sujetos) era diabético, el 71.3% (1,116 sujetos) era hipertenso y el 7% (110 sujetos) habían tenido enfermedad vascular previamente.

Estos datos están en contraposición con los estudios científicos previos que señalan que la diabetes (OR 1.70; IC 95%: 0.94-3.07), la hipertensión arterial (OR = 2.15; IC 95%: 1.25-3.71) así como la enfermedad vascular previa (OR = 2.60; IC 95%: 1.59-4.25) (354), son factores de riesgo fundamentales para el desarrollo de demencia vascular.

No obstante, las diferencias observadas entre los valores de dichos grupos no alcanzaron la significación estadística en ninguna de las variables de salud descritas.

Contrario a los resultados que hemos encontrado en nuestra muestra de estudio, en la bibliografía científica encontramos que un estado de inflamación crónica acompañado de un incremento de la resistencia a la insulina (hiperglucemia/hiperinsulinemia) que se halla en los sujetos con Diabetes Mellitus o en individuos con obesidad, supone un factor de riesgo para el debut del deterioro cognitivo, demencia global, EA y demencia vascular (357), debido a la alteración de la cascada proinflamatoria (citocinas) con la consiguiente alteración de la neurogénesis que conduce a la atrofia hipocampal, cortical y a disfunciones en la plasticidad neuronal que conlleva la apoptosis neuronal (358). Además de estos eventos cerebrales, hemos de añadir otros procesos propios de la neurodegeneración en el marco de la EA. Algunos estudios epidemiológicos establecen el término de “Diabetes tipo 3” enfatizando la asociación entre la Diabetes y la demencia señalando la amiloidogénesis y la hiperinsulinemia como mecanismos etiopatogénicos subyacentes (359,360).

Además, la diabetes se ha mostrado fehacientemente relacionada con la depresión (349). Sin embargo, esta asociación no tiene exclusivamente esta direccionalidad, sino que la presencia de depresión clínicamente significativa de características persistentes, de intensidad leve o moderada e infratratada en la población general, se asocia con un riesgo de más del 65% de padecer Diabetes Mellitus (HR 1.66; IC 95% 1.01-2.75 con p-valor: 0.048) (123).

No obstante, es necesario continuar la investigación clínica específica en base a cada síntoma depresivo en el continuum de esta asociación bidireccional y conocer el riesgo que acarrea su presencia en el desarrollo de DM y el posterior incremento de deterioro cognoscitivo, en probable relación con distintos mecanismos biológicos y psicopatológicos intervinientes.

Se ha investigado la presencia de la anhedonia en una población de personas con DM-2, encontrando que se trata de un factor de mortalidad significativo incluso controlando por la edad, el sexo, la historia de enfermedad vascular, la disforia y la ansiedad (HR = 1.84; IC 95%: 1.07-3.17) (248).

En relación con la hipertensión arterial, su asociación con la presencia de EA no es concluyente. Algunos estudios señalan que cifras tensionales bajas podrían conducir a una mayor hipoperfusión cerebral y a un incremento del riesgo de demencia de tipo EA

(HR = 1.175, IC 95%: 1.022-1.351) y de demencia vascular (HR = 1.403, IC 95%: 1.042-1.889) (361).

Diversos estudios prospectivos no encuentran una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de hipertensión arterial (195) y el incremento de cualquier tipo de demencia (OR = 0.94; IC 95%: 0.74-1.19) (362) ni de EA en particular (HR = 0.713; IC 95%: 0.268-1.901) (363).

No obstante, un estudio con población Koreana señala que la presencia de hipertensión en estadio 2 (cifras de tensión arterial sistólica mayor o superior a 140mmHg o diastólica igual o mayor de 90mmHg), es un factor de riesgo de EA en varones (HR = 1.40; IC 95%: 1.1-1.8) (364).

En lo relativo a historia de enfermedad vascular, la presencia de infarto de miocardio (HR = 1.20; IC 95%: 0.77-1.89) y la insuficiencia cardiaca (HR = 1.54; IC 95%: 1.05-2.25) suponen un factor de riesgo de EA (365). Además, se ha propuesto un gradiente de riesgo vascular donde una mayor puntuación en base al número de factores de riesgo vasculares conocidos e interrelacionados, puede predecir la evolución de la EA y de la demencia vascular en personas mayores (366). No obstante, se precisa continuar con la investigación clínica y aplicada para conocer el efecto del sumatorio de diversos factores de riesgo vascular implicados en la génesis de la demencia y su papel a lo largo de la evolución clínica longitudinal.

En relación con el accidente cerebrovascular, especialmente el de tipo isquémico, puede conducir a una demencia de tipo vascular o tipo EA, por lo que es necesario controlar los diferentes factores de riesgo vascular modificables apuntando hacia un estilo de vida más saludable y con abandono de las sustancias nocivas, siendo imprescindible continuar investigando los mecanismos biológicos y genéticos subyacentes (221).

Además, la presencia de anhedonia en personas mayores con o sin deterioro cognitivo, supone un factor de riesgo de mortalidad (HR = 2.6; IC 95%: 1.7-3.8), especialmente si su efecto se combina con la presencia de enfermedad cerebral isquémica subcortical y otras manifestaciones afectivas (272). También, la aparición de otros síntomas neuropsiquiátricos tales como la alteración del estado holotímico de base (HR = 2.6; IC 95%: 1.9-3.7), la anergia (HR = 3.1; IC 95%: 2.3-4.3) y la apatía (HR 2.3; IC 95%: 1.6-3.3) (272) en este perfil clínico-epidemiológico de personas, incrementa el riesgo de mortalidad.

Con respecto al Índice de Masa Corporal (IMC) en nuestra muestra de trabajo, aquellos sujetos con demencia global incidente, tenían una mayor pérdida ponderal (IMC = 26.3), frente a aquellos sin demencia (IMC = 27.1). En relación a los sujetos considerados “caso” de EA incidente, la cuantificación de la masa corporal disminuyó significativamente (IMC = 26.1), en comparación con aquellos sin dicha condición neurodegenerativa (IMC = 27.1).

Sin embargo, no evidenciamos este fenómeno entre aquellos sujetos con demencia vascular al no alcanzar la significación estadística (p -valor = 1).

La pérdida de peso a lo largo de un proceso de demencia, puede ser considerado como una de las manifestaciones clínicas propias de esta entidad, que puede incluso aparecer previamente a que el síndrome cognoscitivo esté claramente establecido, y se considera un factor de mal pronóstico a medio plazo (367).

Además, la pérdida de peso en un episodio depresivo al final de la vida, supone un factor de riesgo de EA (HR = 1.69; IC 95%: 1.06-2.67) (270). Sin embargo, no encontraron otros síntomas del espectro depresivo que incrementaran el riesgo de esta condición neurodegenerativa ni hallaron diferencias estadísticamente significativas en función de la intensidad del cuadro afectivo. La presencia de esta entidad nosológica (depresión) en dicho periodo vital del individuo, supone un riesgo de demencia que se mantiene incluso durante los tres años posteriores al diagnóstico afectivo (RTI = 1.58; IC 95%: 1.51-1.64) (269).

Por ello, resulta clave atender al estado nutricional de la persona mayor en riesgo de desarrollo de demencia o a lo largo del curso clínico de la enfermedad, en aras de identificar a estos sujetos e implementar las medidas higiénico-dietéticas apropiadas y evitar consecuencias que incrementen la morbimortalidad general, incluyendo un aumento del riesgo de caídas, fracturas, síndrome de fragilidad, incremento de la probabilidad de la institucionalización, etc.

IV.2.1.2.6 Distribución del rendimiento cognoscitivo

En relación con el rendimiento cognoscitivo, evaluado utilizando el MMSE, aquellos sujetos con demencia global incidente, EA incidente y demencia vascular tenían puntuaciones claramente inferiores (28, 27.4 y 28.8, respectivamente), a las que obtenían aquellos sujetos libres de demencia (30.8), siendo las diferencias estadísticamente significativas (p -valor < 0.001).

El MMSE se ha utilizado para conocer el riesgo de conversión desde cierto deterioro cognoscitivo hacia demencia en función del rendimiento en dicha evaluación psicométrica. Con ese propósito, en el grupo de trabajo ZARADEMP, establecimos un gradiente de incremento de riesgo de demencia utilizando el MMSE para clasificar a los participantes del estudio según los grados de deterioro cognoscitivo establecido por Pernecky y colaboradores (241).

Así, los participantes fueron categorizados como “sin deterioro cognoscitivo”, deterioro cognoscitivo “cuestionable”, “leve” y “moderado”. Se estableció un gradiente de riesgo de demencia en función del grado de deterioro cognoscitivo, siendo de 2.72 (HR = 2.72; IC 95%: 1.17-6.28) para aquellos clasificados como “cuestionable”, de 4,78 (HR = 4.78; IC 95%: 2.01-11.35) para “leve” y de 8.38 (HR = 8.38; IC 95%: 2.88-24.35) para “moderado” deterioro cognoscitivo, controlando por las características sociodemográficas, nivel educativo, estado funcional, clínica afectiva y ansiosa y factores de riesgo vascular (242).

Focalizando el estudio en la manifestación clínica anhedonia, se sugiere que su presencia depende de la integridad del hemisferio derecho (lóbulo temporal derecho) e implica mayores alteraciones motivacionales y emocionales en la demencia semántica que en la demencia tipo EA (368). No obstante, la modificación de la capacidad de disfrute en relación con las experiencias hedónicas, no ha sido estudiada como potencial variable de riesgo de desarrollo de demencia semántica, habiendo tenido en cuenta su papel exclusivamente una vez que la neurodegeneración está gravemente establecida y el funcionamiento del sujeto resulta muy empobrecido.

IV.2.1.2.7 Distribución de la funcionalidad diaria

En relación con la funcionalidad de los participantes del estudio en función de su ejecución en las actividades de la vida diaria, aquellos con demencia global incidente, tuvieron un peor rendimiento tanto en las actividades básicas (22.3%) como en las instrumentales de la vida diaria (42.1%). No obstante, para aquellos sin demencia global incidente, resultó ser del 4.4% para las actividades básicas y del 8.4% para las instrumentales.

En lo concerniente a los “casos” de EA incidente, tuvieron un peor rendimiento tanto en las actividades básicas (16.9%) como instrumentales de la vida diaria (41.6%). Sin embargo, para aquellos sin EA incidente resultó ser para las actividades básicas del 4.4% y para las instrumentales del 8.4%.

Además de estas diferencias estadísticamente significativas (p -valor < 0.001) descritas, también se encontraron diferencias entre aquellos participantes considerados “casos” de demencia vascular que vieron comprometida su funcionalidad tanto para las actividades básicas (44%) como para las instrumentales (56%).

Es fundamental el despliegue de estrategias psicoterapéuticas que incluyan el área ocupacional del sujeto, en aras de aliviar la sintomatología negativa que impacta en el funcionamiento diario de la persona, objetivado con un mayor abandono de las actividades habituales, repliegue social, tendencia a la clinofilia, falta de motivación y de interés que claramente repercute en el repertorio conductual del sujeto y limita gravemente su calidad de vida (369).

Además, en un estudio longitudinal de cohortes, se investigó la alteración del tono hedónico y se encontró que las personas con anhedonia pero sin humor disfórico, tenían más riesgo de tener una mayor discapacidad con graves limitaciones en las actividades de la vida diaria (HR = 1.57; IC 95%: 1.28-1.92) que aquellas que mantenían esta capacidad íntegra (276).

Sin embargo, no encontraron esta asociación estadísticamente significativa entre aquellos sujetos que presentaban un ánimo hipotímico sin alteración de la capacidad hedónica (276).

IV.2.1.2.8 Distribución de la depresión y la anhedonia

Abordando nuestra muestra de estudio, encontramos que el 11.5% (14 sujetos) de los sujetos con demencia global incidente tenía depresión en el estudio de base, frente al 7% (110 participantes) de aquellos que se encontraban libres de demencia. Estas diferencias tendieron a la significación estadística (p -valor = 0.096). Además, la anhedonia se encontraba en el 9.1% (N = 11) de los participantes con demencia global incidente, en comparación con el 3% (N = 48) de aquellos considerados como “no casos” de demencia global incidente, siendo las diferencias estadísticamente significativas (p -valor < 0.001).

En relación a los “casos” de EA incidente, el 13% (N = 10), tenía depresión clínicamente significativa, porcentaje que se reduce al 7% (N = 110) entre aquellos considerados como “no casos” de EA incidente. Estas diferencias observadas entre ambos grupos tendieron a la significación estadística (p -valor = 0.082). Así mismo, la anhedonia estaba presente en el 9%

(N = 7) de los sujetos con EA incidente, frente al 3% (N = 48) entre aquellos considerados como “no casos” de EA. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas (p -valor = 0.011).

En el contexto de los sujetos de estudio con demencia vascular, el 8% (N = 2) tenían depresión, frente al 7% (N = 110) de aquellos sin esta condición clínica. No obstante, las diferencias no resultaron estadísticamente significativas (p -valor = 1).

La anhedonia se encontraba en el 16% (N = 4) de los sujetos con demencia vascular, frente al 3% (N = 48) entre aquellos libres de demencia vascular, resultando estas diferencias estadísticamente significativas (p -valor = 0.002).

La asociación entre depresión, especialmente el subtipo grave (HR = 4.30; IC 95%: 1.39-13.33) y posiblemente la depresión no-tratada (HR = 2.04, IC 95%: 1.06-3.92) (370), y EA ha sido previamente establecida como factor de riesgo (275). Además, la presencia de depresión, el incremento del nivel de irritabilidad y la agitación psicomotriz (264), predicen un peor pronóstico clínico y una transición más rápida desde estadios cognitivos compatibles con la normalidad estadística, hacia quejas cognoscitivas mnésicas, deterioro cognitivo leve (especialmente de tipo amnésico [HR = 1.43; IC 95%: 1.04-1.83] (264)) y finalmente demencia global incidente (275). También, la depresión al final de la vida tiene una mayor carga cardiovascular y cerebrovascular que impacta negativamente en diversas regiones cerebrales incrementando el riesgo de todo tipo de demencias, teniendo un papel especialmente relevante en aquella de tipo vascular (HR = 2.52; IC 95%: 1.77-3.59, p -valor < 0.001) (232).

La depresión de intensidad grave suele ser aquella que cursa con sintomatología melancólica. Por dicho motivo, creemos que dentro de este tipo de manifestaciones clínicas resulta imprescindible estudiar pormenorizadamente la implicación de la alteración de la capacidad hedónica en el desarrollo de demencia y delimitar los subtipos más frecuentes asociados a este síntoma psicopatológico. Esta asociación no ha sido claramente establecida hasta la actualidad, por lo que no se han efectuado estudios longitudinales sobre el efecto del tratamiento de manera específica y enérgica de dicha manifestación clínica en aras de disminuir la potencial asociación con la demencia incidente.

Sin embargo, se ha estudiado la aparición de sintomatología subdepresiva, que no alcanza el umbral para considerarla clínicamente relevante, como un factor que puede precipitar la neurodegeneración propia de la EA, señalando especialmente la apatía, la anhedonia y el humor disfórico en sujetos sin deterioro cognoscitivo previo (125). No obstante, este estudio

reclutaba una muestra insuficiente y no investigaba el papel de la anhedonia como marcador temprano de EA en participantes libres de la condición médica depresión.

Hay estudios que muestran que la anhedonia y el humor deprimido son factores de riesgo de mortalidad si se presentan de manera combinada en el sujeto o bien si exclusivamente emerge el síntoma anhedonia y el sujeto niega una tristeza vital significativa (HR = 1.33; IC 95%: 1.06-1.66) (276).

Por ello, la exploración de la capacidad de disfrute con las actividades valiosas propias de la vida de cada sujeto resulta relevante en la práctica clínica asistencial, incluso aunque no se objetive un estado de hipotimia basal.

IV.2.2 DEL ANÁLISIS DE INCIDENCIA

IV.2.2.1 Del análisis de incidencia de Demencia global incidente según el síntoma psicopatológico anhedonia

Resulta escasa la literatura científica acerca de la exploración de la manifestación psicopatológica anhedonia y su asociación con la demencia. No obstante, los estudios que han centrado su interés en dicha alteración de la capacidad hedónica como potencial factor de riesgo de deterioro cognitivo no describen el subtipo de demencia que acarrea su presencia o no estudian este síntoma controlando por la presencia de depresión en una población de personas mayores cognitivamente intactas. Todo ello limita la comparación de los hallazgos obtenidos en la presente tesis doctoral con los estudios científicos realizados hasta la fecha actual.

En relación a nuestro trabajo y en un periodo de seguimiento de 4.5 años, contamos con un tamaño muestral de 59 “casos” de anhedonia, de los cuales 11 participantes (18.6%) fueron casos de demencia global incidente y 48 “no-casos” de esta entidad clínica.

En relación a los 1,627 “no casos” de anhedonia, 110 sujetos fueron clasificados como casos de demencia global incidente (6.8%), lo que resulta en torno a una tercera parte de los casos de demencia, comparados con aquellos individuos con alteración de la capacidad de disfrute.

En comparación con los resultados hallados en nuestra investigación, en el marco de trabajo del *Korean Longitudinal Study on Cognitive Aging and Dementia* (KLOSCAD) (274), con una muestra de 4,417 participantes libres de demencia, de deterioro cognoscitivo leve o de otras

patología psíquicas o neurológicas detectadas a través del *Mini-International Neuropsychiatric Interview* (371), obtuvieron una muestra final de N = 2,685 teniendo en cuenta las pérdidas y las evaluaciones que resultaron incompletas. De estos sujetos, 183 participantes tenían anhedonia, de los cuales casi el 28% (N = 51) progresó hacia quejas subjetivas mnésicas, casi el 22% (N = 40) hacia deterioro cognoscitivo leve y en torno al 5% (N = 9) hacia demencia (276), no habiendo estudiado el tipo de la misma asociado a esta manifestación psicopatológica en concreto.

Además, desde el *Korean Longitudinal Study on Cognitive Aging and Dementia* (KLOSCAD) (274), encuentran que un 5% de los sujetos con anhedonia progresan hacia demencia global (372).

No obstante, nosotros hemos objetivado cifras superiores, ya que del total de los participantes (N = 59) con anhedonia, el 18.6% (N = 11) fueron casos de demencia global incidentes.

Aunque desde el Grupo KLOSCAD se ha tenido en consideración trabajar con una población libre de deterioro cognoscitivo y controlando por otras entidades nosológicas psicopatológicas y/o neurológicas a lo largo de un periodo de seguimiento de cuatro años, solo se evalúa la aparición del síntoma anhedonia durante las dos semanas anteriores al momento temporal en el que se realiza la evaluación psicométrica, pudiendo haber infradetectado esta manifestación clínica.

IV.2.2.2 Del análisis de incidencia de Enfermedad de Alzheimer según el síntoma psicopatológico anhedonia

Entre los sujetos que no mantenían un adecuado tono hedónico (N = 1,627), 110 participantes fueron clasificados como casos de demencia global incidente. De estos sujetos, 70 individuos cumplían criterios de demencia de tipo EA a lo largo del seguimiento longitudinal, lo que representa el 4.3% de casos de EA incidentes.

Sin embargo, de entre aquellos que tenían una alteración de la capacidad para experimentar placer (N = 59), 7 de ellos desarrollaron una demencia de tipo EA, lo que supone un 11.8% de los casos incidentes de EA, lo que se traduce en más de dos veces más casos de EA entre los sujetos con la condición anhedonia, frente a aquellos que mantenían un adecuado tono hedónico.

Además, desde el *Korean Longitudinal Study on Health and Aging* (KLOSHA) (277), con un tamaño muestral de 92 personas con deterioro cognitivo leve de tipo amnésico, 9 de estos sujetos tenían la manifestación clínica anhedonia de los cuales el 22.2% (N = 2) progresó hacia demencia de tipo EA y entre los que presentaban tanto hipotimia como anhedonia (N = 18), 4 de ellos progresó hacia EA (278). Sin embargo, este número de participantes resulta claramente insuficiente e imposibilita la extrapolación, comparación y generalización de los resultados encontrados. Además, el periodo de seguimiento clínico es de tan apenas 18 meses y no se trataba de individuos cognitivamente intactos para poder estudiar el efecto de la anhedonia como posible factor de riesgo de EA.

IV.2.2.3 Del análisis de incidencia de Demencia vascular según el síntoma psicopatológico anhedonia

Según la condición anhedonia en el estudio de base, de los “no-casos” de esta manifestación clínica (N = 1,627), el 1.2% (N = 21) desarrolló demencia vascular a lo largo del seguimiento clínico.

No obstante, de entre los participantes clasificados como “casos” de anhedonia (N = 59), el 6.8% (N = 4) fueron casos incidentes de demencia vascular, lo que se traduce en casi seis veces más casos de demencia vascular en el grupo con el síntoma psicopatológico anhedonia, en comparación con aquellos sujetos que conservaban una adecuada capacidad de disfrute.

Se ha estudiado la presencia de la manifestación anhedonia (alteraciones afectivas) en el contexto de los síntomas psicológicos y conductuales (373) en una persona con un cuadro de demencia establecido, pero no como potencial factor de riesgo de demencia vascular en particular previo al desarrollo de dicha entidad clínica.

IV.2.3 DEL ANÁLISIS DE LAS TASAS DE INCIDENCIA

IV.2.3.1 Del análisis de las tasas de incidencia de Demencia global incidente según el síntoma psicopatológico anhedonia

En lo referente a la muestra de “no-casos” de anhedonia, el número de casos de demencia global incidente resultó ser del 6.8% (10,522 personas-año), mientras que para aquellos considerados casos de anhedonia, el número de casos de demencia global incidente casi se triplicó a un 18.6% (424 personas-año).

En relación con la tasa de incidencia (TI) por 1000 personas-año que hemos encontrado en nuestra investigación, para aquellos sujetos sin anhedonia fue de 10.4 (IC 95%: 8.7-12.6) lo que resulta significativamente inferior que la obtenida para aquellos categorizados como “caso” de anhedonia que fue de 25.9 (IC 95%: 14.4-46.8). Con ello, la razón de tasa de incidencia (RTI) de demencia global incidente en el grupo de personas anhedónicas, resultó ser de 2.48 (IC 95%: 1.20-4.62; p -valor = 0.021).

Al igual que las siguientes secciones de análisis de tasas de incidencia y curvas de supervivencia, la comparación no se puede realizar debido a la ausencia de estudios científicos previos tal y como se indica en las limitaciones del presente estudio.

IV.2.3.2 Del análisis de las tasas de incidencia de Enfermedad de Alzheimer según el síntoma psicopatológico anhedonia

En lo referente al porcentaje de casos de EA en función de la presencia de la manifestación clínica anhedonia, resultó ser del 11.8% (424 personas-año), cifra que resulta casi el triple que la objetivada en las personas sin alteración hedónica que fue del 4.3% (10,529 personas-año).

En relación con la tasa de incidencia (TI) por 1000 personas-año que hemos encontrado en nuestra investigación, para aquellos sujetos sin anhedonia fue de 6.6 (IC 95%: 5.2-8.4) lo que resulta considerablemente inferior que la obtenida para aquellos categorizados como “caso” de anhedonia que fue de 16.5 (IC 95%: 6.6-34.0). Con ello, la razón de tasa de incidencia (RTI) de EA en el grupo de personas con anhedonia, resultó ser de 2.48 (IC 95%: 1.14-5.40; p -valor = 0.021).

IV.2.3.4 Del análisis de las tasas de incidencia de Demencia vascular según el síntoma psicopatológico anhedonia

En lo referente al porcentaje de casos de demencia vascular en función de la presencia de la manifestación clínica anhedonia, resultó ser del 6.8% (424 personas-año), cifra que resulta 5,6 veces mayor que la objetivada en las personas sin alteración hedónica, que fue del 1.2% (10,522 personas-año).

En relación con la tasa de incidencia (TI) por 1000 personas-año que hemos encontrado en nuestra investigación, para aquellos sujetos sin anhedonia fue de 2 (IC 95%: 1.2-3.0) lo que

resulta significativamente inferior que la obtenida para aquellos categorizados como “caso” de anhedonia que fue de 9.4 (IC 95%: 2.5-24.5). Con ello, la razón de tasa de incidencia (RTI) de demencia vascular en el grupo de personas con anhedonia, resultó ser de 4.73 (IC 95%: 10.44-3.55; p -valor = 0.017).

IV.2.4 DEL ANÁLISIS DE LAS CURVAS DE SUPERVIVENCIA

IV.2.4.1 Del análisis de las curvas de supervivencia para la condición Demencia global incidente según la presencia de anhedonia

Construimos las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y evaluamos la probabilidad de supervivencia para la incidencia de demencia global, en los dos grupos de estudio en relación con la presencia o ausencia de la capacidad de experimentación de vivencias hedónicas. Para ello, utilizamos la prueba de Tarone-Ware (320).

Con una edad de 70 años encontramos 55 sujetos que tiene la manifestación clínica anhedonia, de los cuales el 58.2% ha sido pérdida o éxitus antes entre los 70 y 80 años de edad, el 73.9% entre los 80 y 90 años y ningún sujeto con alteración de la tonalidad hedónica llega a los 100 años de edad. Comparando estos sujetos con aquellos que mantienen una buena capacidad de disfrute, con una edad de 70 años contamos con 1,531 participantes, de los cuales el 61.2% es considerado como pérdida o éxitus entre los 70 y 80 años de edad, el 77.1% entre los 80 y 90 años y el 98.5% de ellos de los 90 a los 100 años quedando vivos dos sujetos sin anhedonia que alcanzan la edad de 100 años.

Así, para aquellos sujetos que conservaban una adecuada tonalidad hedónica, la mediana de la edad de supervivencia se sitúa en 94.2 años (IC 95%: 93.0-100). Sin embargo, para las personas con alteración de la capacidad hedónica, resultó ser significativamente inferior con cifras de 90.1 años (IC 95%: 86.6-100; p -valor = 0.002).

Encontramos limitaciones para comparar los hallazgos obtenidos en nuestra investigación con el resto de la literatura científica al no haber sido explorada previamente esta manifestación clínica en una muestra de personas cognitivamente intacta y controlando por la condición clínica depresión. Sin embargo, la anhedonia se ha mostrado relacionada con un mayor riesgo de mortalidad o de discapacidad estudiada en el contexto de un episodio depresivo mayor (HR = 1.30; IC 95%: 1.06-1.60) (246). Además, la alteración del tono hedónico acarrea una mayor presencia de ideación tanática y autolítica, independientemente de la presencia de

depresión (256,257) y conlleva un mayor riesgo de intentos/gestos autolíticos (OR = 1.35; IC 95%: 1.07-1.70) (374).

Por todo ello, consideramos de extrema importancia continuar con el estudio específico de cada síntoma negativo no cognoscitivo o relacionado con lo afectivo, en este caso de la anhedonia, como posible factor de riesgo de demencia global incidente y de sus subtipos más frecuentes (EA y demencia vascular). Con ello, tras una adecuada identificación de esta sintomatología, se podría plantear el diseño de líneas de intervención clínica con carácter multidisciplinar, para poder reducir el potencial riesgo de aparición de la Demencia o enlentecer su progresión, fortaleciendo un mejor funcionamiento dirigido hacia metas valiosas del individuo, promoviendo un estilo de vida saludable y mejorando por ende, la calidad de vida.

IV.2.4.2 Del análisis de las curvas de supervivencia para la condición Enfermedad de Alzheimer incidente según la presencia de anhedonia

Construimos las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y evaluamos la probabilidad de supervivencia para la incidencia de EA, en los dos grupos de estudio en relación con la condición de anhedonia. Para ello, utilizamos la prueba de Tarone-Ware (320).

Con una edad de 70 años encontramos 51 sujetos que tiene la manifestación clínica anhedonia, de los cuales el 58.8% ha sido pérdida o éxitus antes entre los 70 y 80 años de edad, el 71.4% entre los 80 y 90 años y ningún sujeto con alteración de la tonalidad hedónica llega a los 100 años de edad. Comparando estos sujetos con aquellos que mantienen una buena capacidad de disfrute, con una edad de 70 años contamos con 1,494 participantes, de los cuales el 62% es considerado como pérdida o éxitus entre los 70 y 80 años de edad, el 77.2% entre los 80 y 90 años y el 98.4% de ellos de los 90 a los 100 años quedando vivos dos sujetos sin anhedonia que alcanzan la edad de 100 años.

Así, para aquellos sujetos que conservaban una adecuada tonalidad hedónica, la mediana de la edad de supervivencia se sitúa en 96.3 años (IC 95%: 94.2-100). Sin embargo, para las personas con alteración de la capacidad hedónica, resultó ser significativamente inferior con cifras de 91.1 años (IC 95%: 89.5-100; p -valor = 0.003).

IV.2.4.3 Del análisis de las curvas de supervivencia para la condición Demencia vascular incidente según la presencia de anhedonia

Construimos las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y evaluamos la probabilidad de supervivencia para la incidencia de demencia vascular, de acuerdo a la presencia o ausencia del síntoma psicopatológico anhedonia en el estudio de base. Para ello, utilizamos la prueba de Tarone-Ware (320).

Con una edad de 70 años encontramos 48 sujetos que tiene la manifestación clínica anhedonia, de los cuales el 62.5% ha sido pérdida o éxitus antes entre los 70 y 80 años de edad, el 77.8% entre los 80 y 90 años y ningún sujeto con alteración de la tonalidad hedónica llega a los 100 años de edad. Comparando estos sujetos con aquellos que mantienen una buena capacidad de disfrute, con una edad de 70 años contamos con 1445 participantes, de los cuales el 63.7% es considerado como pérdida o éxitus entre los 70 y 80 años de edad, el 79% entre los 80 y 90 años y el 99.1% de ellos de los 90 a los 100 años quedando vivos un sujeto sin anhedonia que alcanzan la edad de 100 años.

Así, para aquellos sujetos que conservaban una adecuada tonalidad hedónica, la supervivencia fue significativamente superior (p -valor < 0.001), que aquellos con anhedonia. Sin embargo, ninguno de los dos grupos en base a la presencia o ausencia de la manifestación psicopatológica anhedonia alcanzó la mediana de supervivencia.

IV.2.5 DEL ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

IV.2.5.1 Según el modelo univariado de regresión de Cox para el riesgo de Demencia global incidente asociado a la condición anhedonia

Elaboramos un Modelo univariado de regresión de Cox [Modelo 1], en función de la presencia del síntoma anhedonia que nos permitió clasificar a los sujetos como “caso” o “no caso”. En este modelo, controlamos el efecto de las características sociodemográficas entre las que incluimos el sexo, los años de educación y el estado marital o de convivencia.

Así, las personas sin depresión y cognitivamente intactas, que tenían la manifestación clínica anhedonia en el estudio de base, obtuvieron un riesgo de desarrollar demencia global incidente de aproximadamente 2.4 veces más (HR = 2.44; IC 95%: 1.27-4.67; p -valor = 0.007), comparadas con aquellos sujetos que preservaban esta capacidad de disfrute.

IV.2.5.2 Según el modelo multivariado de regresión de Cox para el riesgo de Demencia global incidente asociado a la condición anhedonia

Además, construimos un Modelo multivariado de regresión de Cox [Modelo 2], en el que controlamos además del efecto de las características sociodemográficas descritas en el modelo anterior, los factores de riesgo vascular (Índice de masa corporal, enfermedad vascular previa, hipertensión arterial y diabetes), la depresión, la funcionalidad en las actividades de la vida diaria y el estado cognoscitivo en el estudio de base a través del MMSE.

Con ello, hallamos que la asociación previamente establecida para aquellas personas con alteración en la capacidad de disfrute (“casos”), era superior en este modelo completamente ajustado, resultando un riesgo de desarrollar demencia global incidente de casi tres veces más que aquellos sujetos sin anhedonia (HR = 2.83; IC 95%: 1.34-5.98; p -valor = 0.0006).

En el modelo construido de regresión logística multinominal del grupo de trabajo KLOSCAD (274), determinan que la presencia de anhedonia en personas mayores cognitivamente intactas, acarrea un mayor riesgo de deterioro cognitivo leve (OR = 2.089; IC 95%: 1.198-3.641, p -valor = 0.008) y de demencia (OR = 5.073; IC 95%: 1.436-17.922, p -valor = 0.012) (276). No obstante, no encuentran una asociación estadísticamente significativa entre esta manifestación clínica y las quejas subjetivas mnésicas ni entre la presencia de hipotimia y el desarrollo de demencia (276). Cabe señalar, que el riesgo de demencia global que reportan desde el Grupo KLOSCAD resulta superior al que nosotros hemos evidenciado en ambos modelos de regresión de Cox ajustando por las variables confusoras.

IV.2.5.3 Según el modelo univariado de regresión de Cox para el riesgo de Enfermedad de Alzheimer asociado a la condición anhedonia

Construimos un Modelo univariado de regresión de Cox [Modelo 1], en función de la presencia del síntoma anhedonia que nos permitió clasificar a los sujetos como “caso” o “no caso”. En este modelo, controlamos el efecto de las características sociodemográficas entre las que incluimos el sexo, los años de educación y el estado marital o de convivencia.

Así, las personas sin depresión y cognitivamente intactas, que tenían la manifestación clínica anhedonia en el estudio de base, obtuvieron un riesgo de desarrollar EA de casi 2.5 veces

más (HR = 2.37; IC 95%: 1.04-5.40: p -valor = 0.039), comparadas con aquellos sujetos que preservaban esta capacidad experiencial.

En el modelo univariado de regresión logística elaborado desde el grupo de trabajo de KLOSHA (277), sin controlar por potenciales factores confusores ni modificadores del efecto, reportan que la anhedonia es un factor de riesgo de conversión a EA en individuos con Deterioro Cognitivo Leve de tipo amnésico (OR = 4.36; IC 95%: 1.12-17.00: p -valor = 0.034), no encontrando una asociación estadísticamente significativa entre el humor deprimido y la EA en este perfil clínico-epidemiológico de personas (OR = 2.91; IC 95%: 0.76-11.04) (278).

IV.2.5.4 Según el modelo multivariado de regresión de Cox para el riesgo de Enfermedad de Alzheimer asociado a la condición anhedonia

Además, elaboramos un Modelo multivariado de regresión de Cox [Modelo 2], en el que controlamos además del efecto de las características sociodemográficas descritas en el modelo anterior, los factores de riesgo vascular (Índice de masa corporal, enfermedad vascular previa, hipertensión arterial y diabetes), la depresión, la funcionalidad en las actividades de la vida diaria y el estado cognoscitivo en el estudio de base a través del ECMM.

Con ello, hallamos que la asociación previamente establecida para aquellas personas con alteración en la capacidad de disfrute (“casos”), era superior en este modelo completamente ajustado, resultando un riesgo de desarrollar EA de casi tres veces más que aquellos sujetos sin anhedonia (HR = 2.95; IC 95%: 1.03-8.47: p -valor = 0.043).

En el modelo multivariante elaborado por el grupo KLOSHA (277) controlando por la edad en el estudio de base, el sexo y el nivel educativo de las personas con Deterioro Cognitivo Leve de tipo amnésico, establecen una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de anhedonia y el desarrollo de EA (OR = 6.69; IC 95%: 1.07-41.75: p -valor = 0.042) (278). No obstante, no controlan por los principales factores de riesgo de EA como son los factores de riesgo vascular, psicopatológicos (incluyendo la presencia de depresión), de estado funcional y de rendimiento cognoscitivo ni cuenta con una adecuada potencia estadística, lo que limita la comparación con los resultados que nosotros hemos obtenido en los dos modelos de regresión de Cox descritos.

Así mismo, la anhedonia pero no el humor depresivo, se considera un potencial predictor de la progresión clínica de personas mayores con Deterioro Cognitivo Leve hacia

Demencia tipo EA (HR = 6.9; IC 95%: 1.07-41.75) en un modelo de regresión logística ajustado exclusivamente por la edad, el sexo y el nivel educativo (278). No obstante, aunque en este estudio se han excluido aquellos sujetos con un Episodio depresivo mayor, el número de sujetos reclutados no permite su extrapolación al ser de 92 participantes con Deterioro Cognitivo Leve tipo amnésico y no se controla por todas las características sociodemográficas, nivel educativo, tipo de convivencia, factores de riesgo vascular y psicopatológicos, rendimiento cognoscitivo ni su funcionalidad en actividades básicas e instrumentales de la vida diaria al tratarse de factores confusores y/o modificadores del efecto.

IV.2.5.5 Según el modelo univariado de regresión de Cox para el riesgo de Demencia vascular asociado a la condición anhedonia

Construimos un Modelo univariado de regresión de Cox [Modelo 1], en función de la presencia del síntoma anhedonia que nos permitió clasificar a los sujetos como “caso” o “no caso”. En este modelo, controlamos el efecto de las características sociodemográficas entre las que incluimos el sexo, los años de educación y el estado marital o de convivencia.

Así, las personas sin depresión y cognitivamente intactas, que tenían la manifestación clínica anhedonia en el estudio de base, obtuvieron un riesgo que se multiplicó por 7 para el desarrollo de demencia vascular (HR = 7.07; IC 95%: 2.27-22.00; p -valor < 0.001), comparadas con aquellos sujetos que preservaban esta capacidad de disfrute. Este hallazgo resulta de máxima relevancia clínica dado que se trata de un factor que puede ser modificable. Por ello, se requiere una rigurosa exploración psicopatológica, su identificación, la articulación de una adecuada orientación terapéutica y un seguimiento evolutivo estrecho.

Estudios científicos previos reportan que la depresión al final de la vida es un factor de riesgo de demencia vascular (HR=2.52; IC 95%:1.77-3.59; p -valor <0.001) (232), lo que puede estar en consonancia con la hipótesis de la depresión vascular y la relación con las lesiones cerebrovasculares especialmente a nivel de los circuitos fronto-subcorticales (234). Este tipo de depresión tiene unas características distintivas con una mayor prevalencia de clínica neurovegetativa y suele ser de mayor intensidad, comparada con aquella que aparece en el contexto de la Enfermedad de Alzheimer (235).

IV.2.5.6 Según el modelo multivariado de regresión de Cox para el riesgo de Demencia vascular asociado a la condición anhedonia

Además, elaboramos un Modelo multivariado de regresión de Cox [Modelo 2], en el que controlamos además del efecto de las características sociodemográficas descritas en el modelo anterior, los factores de riesgo vascular (Índice de masa corporal, enfermedad vascular previa, hipertensión arterial y diabetes), la depresión, la funcionalidad en las actividades de la vida diaria y el estado cognoscitivo en el estudio de base a través del ECMM.

Con ello, hallamos que la asociación previamente establecida para aquellas personas con alteración en la capacidad de disfrute (“casos”), era ligeramente inferior en este modelo completamente ajustado, resultando un riesgo que se multiplicaba por 6 veces para el desarrollo de demencia vascular, comparados con aquellos sujetos sin anhedonia (HR = 5.96; IC 95%: 1.73-20.56: p -valor = 0.005).

Sin embargo, no encontramos investigaciones previas en las que se estudie el papel de la alteración del tono hedónico como factor de riesgo de demencia vascular, controlando por la presencia de depresión en una población geriátrica libre de deterioro cognoscitivo. Exclusivamente se señala a la depresión vascular como factor de riesgo del mencionado tipo de demencia (232,234–236), pero no se analiza esta asociación para cada manifestación psicopatológica distintiva, como entidad unitaria, de este subtipo de condición afectiva en el posible riesgo incrementado de demencia vascular. Por este motivo, se precisa continuar con futuras líneas de investigación que confirmen los hallazgos obtenidos.

V CONCLUSIONES

Tras la elaboración y presentación de los resultados y la discusión, junto con la redacción de las limitaciones metodológicas encontradas, podemos establecer las siguientes conclusiones:

1. En apoyo a la hipótesis inicial de partida, el presente estudio realizado con una muestra representativa de población mayor de 65 años de la ciudad de Zaragoza cognitivamente intacta ha permitido documentar que la presencia de la manifestación clínica anhedonia, controlando por la presencia de la condición clínica depresión, se puede considerar un potencial factor de riesgo de demencia global incidente, y específicamente de EA y de demencia vascular.

2. Las diferentes variables sociodemográficas, los indicadores de salud y los factores de riesgo psicopatológico se distribuyen de distinta forma entre aquellos sujetos con el síntoma psicopatológico anhedonia, frente a aquellos sujetos con una adecuada capacidad de disfrute.

- Aquellos sujetos con anhedonia son significativamente más mayores, predominantemente mujeres y tienen un menor número de años de educación formal, que aquellos libres de esta manifestación psicopatológica.
- Los individuos con anhedonia tienen un peor rendimiento cognoscitivo, comparados con aquellos que preservan esta capacidad. Además, la depresión se encuentra en el 61% de los sujetos con anhedonia y en el 5.4% de aquellos sin esta sintomatología.
- Los participantes con anhedonia tienen un mayor IMC, frente a aquellos sin esta condición clínica. Así mismo, los sujetos con anhedonia tienen una peor funcionalidad en las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, comparados con aquellos que mantienen esta capacidad.

3. En relación con los sujetos con demencia global incidente hemos de señalar que:

- Son más mayores que aquellos sin alteraciones cognoscitivas y predominantemente son mujeres.
- Es más frecuente que su situación civil sea categorizada como anteriormente casado y que hayan realizado estudios educativos durante un menor tiempo.
- En relación con su estado holotímico basal, el 11.5% padece depresión y el síntoma psicopatológico anhedonia se encuentra en el 9.1% de los sujetos con demencia incidente.

- Tienen un peor rendimiento cognoscitivo evaluado a través del MMSE y existen mayores alteraciones en la funcionalidad (incluyendo las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria).
- Además, aquellos sujetos con demencia global incidente tienen un menor índice de masa corporal, frente a aquellos sin esta entidad clínica.

4. En relación con los participantes con EA incidente hemos de señalar que:

- Como era de esperar, los sujetos son más mayores que aquellos sin alteraciones cognoscitivas y es más probable que sean mujeres. Es más frecuente que su situación civil sea categorizada como anteriormente casado y que hayan realizado estudios educativos durante un menor tiempo. Tienen un peor rendimiento cognoscitivo evaluado a través del MMSE y existen mayores alteraciones en la funcionalidad (incluyendo las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria).
- Por otra parte, el 13% padece depresión y el síntoma psicopatológico anhedonia se encuentra en el 9% de los sujetos con EA incidente.
- Además, aquellos sujetos con EA incidente tienen un menor índice de masa corporal, en comparación con aquellos sin esta entidad neurodegenerativa.

5. En relación con los participantes con demencia vascular incidente hemos de señalar que:

- Son más mayores que aquellos sin alteraciones cognoscitivas y poseían un menor nivel educativo.
- El síntoma psicopatológico anhedonia se encuentra en el 16% de los sujetos con demencia vascular.
- Tienen un peor rendimiento cognoscitivo evaluado a través del MMSE y existen mayores alteraciones en la funcionalidad (incluyendo las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria).

6. La presencia de anhedonia se asocia con un 18.6% de los casos incidentes de demencia, frente a aquellos con un adecuado tono hedónico que suponen el 6.8% de los casos de demencia global incidente.

7. La presencia de anhedonia se asocia con un 11.8% de los casos incidentes de EA, frente a aquellos con un adecuado tono hedónico que suponen el 4.3% de los casos de EA incidente.

8. La presencia de anhedonia se asocia con un 6.8% de los casos incidentes de demencia vascular, frente a aquellos con un adecuado tono hedónico que suponen el 1.2% de los casos de demencia vascular incidente.

9. Las tasas de incidencia de demencia global, de EA y de demencia vascular fueron mayores entre los casos de anhedonia frente a aquellos sin esta manifestación psicopatológica.

10. La presencia de anhedonia multiplica por 2.5 el riesgo de demencia global y de EA y por 4.7 en el caso de la demencia vascular, frente a aquellos sujetos libres de este síntoma.

11. Los participantes con alteración de su capacidad hedónica tienen una menor supervivencia que aquellos sujetos libres de esta manifestación clínica tanto para la incidencia demencia, como para EA y demencia vascular.

12. La anhedonia se asocia con un mayor riesgo de incidencia de demencia global, de EA y de demencia vascular.

- Su presencia, controlando por diversas características sociodemográficas (sexo, años de educación recibida y estado civil), multiplica significativamente por 2.4 tanto el riesgo de demencia global como el de EA, y por 7 el riesgo de demencia vascular, comparados con aquellos sujetos de las mismas condiciones que mantienen un adecuado tono hedónico.
- Al controlar además por el efecto de múltiples factores de riesgo vasculares conocidos (el índice de masa corporal, la historia de enfermedad vascular previa, la hipertensión y diabetes), la sintomatología depresiva, la alteración de la funcionalidad en las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria y el estado cognoscitivo en el estudio de base, la presencia del síntoma anhedonia triplica el riesgo tanto de demencia global como de EA incidente y multiplica por 6 el riesgo de demencia vascular, en comparación con aquellos sujetos de las mismas características que conservan su capacidad de disfrute.

No obstante, no podemos concluir con rotundidad si la anhedonia ha de ser considerada como un factor de riesgo de demencia y en concreto de EA y de demencia vascular, o más bien

como una manifestación clínica precoz dentro del amplio espectro clínico neuropsiquiátrico que albergan los Trastornos neurocognitivos.

Sin embargo, la identificación de estos sujetos en riesgo de desarrollo de demencia global, de EA y de demencia vascular a través de la exploración rutinaria de su capacidad de disfrute, puede ser una herramienta clínica sencilla, útil y extrapolable a la práctica clínica diaria para su monitorización a lo largo del tiempo.

Con ello, sería posible la elaboración de programas de intervención clínica que incluyeran la implementación y el despliegue de los recursos socio-sanitarios, farmacológicos, psicoeducativos y psicoterapéuticos apropiados a las circunstancias concretas de cada individuo en particular, con el objetivo de evitar la conversión hacia demencia o enlentecer su progresión inexorable en aras de mejorar su estado cognoscitivo, su funcionalidad diaria, su bienestar emocional, su calidad de vida, y la de su entorno psicosocial.

VI BIBLIOGRAFÍA

1. Cardoso AL. La gerontocracia y la gerontofobia. *Rev Fac Med UNAM*. 2009;52(6):265–7.
2. Guest MA, Nikzad-Terhune K, Kruger TM, Rowles GD. Exploring college students' attitudes toward older adults: A description of methods used by the gerontological literacy network. *Gerontol Geriatr Educ*. 2021;42(4):578-588.
3. Martínez-Ques AA. Ageismo y derechos humanos en el contexto sanitario [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Nacional de Educación a Distancia; 2015.
4. Balasubramaniam M. Rational Suicide in Elderly Adults: A Clinician's Perspective. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(5):998–1001.
5. Burnes D, Sheppard C, Henderson CR, Wassel M, Cope R, Barber C, et al. Interventions to reduce ageism against older adults: A systematic review and meta-analysis. *Am J Public Health*. 2019;109(8):e1-e9.
6. Nelson TD. Reducing ageism: Which interventions work? *Am J Public Health*. 2019;109(8):1066-1067.
7. United Nations. World Population Ageing 2020 Highlights. Nations Department of Economics U. Population Division. New York 2020.
8. INE: Instituto Nacional de Estadística. Esperanza de vida. INE 2015.
9. INE: Instituto Nacional de Estadística. Esperanza de Vida al Nacimiento según sexo. INE 2020.
10. De Winter G. Aging as Disease. *Med Heal Care Philos*. 2015;18(2):237–43.
11. Calimport SRG, Bentley BL. Aging Classified as a Cause of Disease in ICD-11. *Rejuvenation Res*. 2019;22(4):281.
12. Alvarado-García AM, Salazar-Maya ÁM. Aging concept analysis. *Gerokomos*. 2014;25(2):57-62.
13. Owusu-Addo E, Ofori-Asenso R, Batchelor F, Mahtani K, Brijnath B. Effective implementation approaches for healthy ageing interventions for older people: A rapid review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021;92:104263.
14. Raventos MEP, Rubio AR, Ternero JVJ. Fragilidad: ¿Cómo podemos detectarla? *Enferm Nefrol*. 2016;19(2):170–3.
15. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3).
16. Martín-Sánchez FJ, Fernández Alonso C, Merino C. El paciente geriátrico en urgencias. *An Sist Sanit Navar*. 2010;33(1 Suppl):163–72.
17. Ullah M, Ng NN, Concepcion W, Thakor AS. Emerging role of stem cell-derived extracellular microRNAs in age-associated human diseases and in different therapies of longevity. *Ageing Res Rev*. 2020;57:100979.
18. Khan SS, Singer BD, Vaughan DE. Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans. *Aging Cell*. 2017;16(4):624-633.
19. Whitehall JC, Greaves LC. Aberrant mitochondrial function in ageing and cancer. *Biogerontology*. 2020;21(4):445-459.
20. Choi SW, Lee JY, Kang KS. miRNAs in stem cell aging and age-related disease. *Mech Ageing Dev*. 2017;168:20-29.
21. Chen F, Liu Y, Wong NK, Xiao J, So KF. Oxidative Stress in Stem Cell Aging. *Cell Transplant*. 2017;26(9):1483-1495.
22. Benameur L, Charif N, Li Y, Stoltz JF, De Isla N. Toward an understanding of mechanism of aging-induced oxidative stress in human mesenchymal stem cells. *Biomed Mater Eng*. 2015;25(1 Suppl):41-6.
23. Bevelacqua JJ, Welsh J, Mortazavi SAR, Keshavarz M, Mortazavi SMJ. Space Medicine: Why Do Recently Published Papers about Telomere Length Alterations Increase our Uncertainty Rather than Reduce it? *J Biomed Phys Eng*. 2021;11(1):103–8.
24. Denham J, O'Brien BJ, Charchar FJ. Telomere Length Maintenance and Cardio-Metabolic Disease Prevention Through Exercise Training. *Sports Med*. 2016;46(9):1213-37.
25. Arsenis NC, You T, Ogawa EF, Tinsley GM, Zuo L. Physical activity and telomere length:

- Impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget*. 2017;8(27):45008-45019.
26. Østhus IBØ, Sgura A, Berardinelli F, Alsnes IV, Brønstad E, Rehn T, et al. Telomere Length and Long-Term Endurance Exercise: Does Exercise Training Affect Biological Age? A Pilot Study. *PLoS One*. 2012;7(12):e52769.
 27. Klaips CL, Jayaraj GG, Hartl FU. Pathways of cellular proteostasis in aging and disease. *J Cell Biol*. 2018;217(1):51-63.
 28. Amer-Sarsour F, Ashkenazi A. The Nucleolus as a Proteostasis Regulator. *Trends Cell Biol*. 2019;29(11):849-851.
 29. Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev*. 2007;128(1):92–105.
 30. Fougère B, Boulanger E, Nourhashémi F, Guyonnet S, Cesari M. Chronic inflammation: Accelerator of biological aging. *J Gerontol A Biol Sci*. 2019;74(3):341.
 31. Papadimitriou G. The “Biopsychosocial Model”: 40 years of application in Psychiatry. *Psychiatrike*. 2017;28(2):107–10.
 32. Dziechciaż M, Filip R. Biological psychological and social determinants of old age: Bio-psycho-social aspects of human aging. *Ann Agric Environ Med*. 2014;21(4):835–8.
 33. Ghisletta P, Aichele S. Quantitative Methods in Psychological Aging Research: A Mini-Review. *Gerontology*. 2017;63(6):529-537.
 34. Montine TJ, Cholerton BA, Corrada MM, Edland SD, Flanagan ME, Hemmy LS, et al. Concepts for brain aging: Resistance, resilience, reserve, and compensation. *Alzheimers Res Ther*. 2019;11(1):22.
 35. Burke SN, Barnes CA. Neural plasticity in the ageing brain. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(1):30-40.
 36. Mora F, Segovia G, del Arco A. Aging, plasticity and environmental enrichment: Structural changes and neurotransmitter dynamics in several areas of the brain. *Brain Res Rev*. 2007;55(1):78-88.
 37. Shankar A, McMunn A, Demakakos P, Hamer M, Steptoe A. Social isolation and loneliness: Prospective associations with functional status in older adults. *Heal Psychol*. 2017;36(2):179–87.
 38. Antoine Gagín F. Las pasiones en el estoicismo. *Estud Filos*. 2006;(34):187–99.
 39. Cruz-Ortiz-de-Landázuri M. Contemplación humana y placer divino en Aristóteles. *Philosophica*. 2013;41:193-209.
 40. Bosch M. Proyecto estético aristotélico: Entre arte y placer. *Convivium*. 2011;24:43–57.
 41. Martos Montiel J. El concepto de placer en la ética estoica. *Florentia Iliberr*. 1998;(9):199–213.
 42. Der-Avakian A, Markou A. The Neurobiology of Anhedonia and Other Reward-Related Deficits. 2012;35(1):68-77.
 43. Alejandro Serrano N. Praxis Filosófica Nueva serie. *Prax Filosófica*. 2017;(45):113–43.
 44. Watson CG, Klett WG, Lorei TW. Toward an operational definition of anhedonia. *Psychol Rep*. 1970;26(2):371–6.
 45. Berrios GE, Olivares JM. The anhedonias: A conceptual history. *Hist Psychiatry*. 1995;6(24):453–70.
 46. Meehl PE. Primary and secondary hypohedonia. *J Abnorm Psychol*. 2001;110(1):188-93.
 47. Ferrández F. La melancolía, una pasión inútil. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq*. 2007;27(1):169-184.
 48. Parker G. Defining melancholia: The primacy of psychomotor disturbance. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;(433):21-30.
 49. Álvarez-Mon MA, Vidal C, Llaverro-Valero M, Ortuño F. Actualización clínica de los trastornos depresivos. *Medicine*. 2019;12(86):5041-5051.
 50. Kendler KS. The origin of our modern concept of depression - The history of melancholia

- from 1780-1880: A review. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(8):863-868.
51. Esquirol JE. Des Maladies Mentales Considérées sous les Rapports Medical, Hygiénique, et Medico-Legal. *Med Chir Rev*. 1839;30(59):37-48.
 52. Ribot T. The Psychology of the Emotions. *Nature*. 1897;57(1468):150–150.
 53. Gonzalez Fernandez J, Cantó Romero A, Real García M. Psicosis y esquizofrenia. *Rev Española Salud Pública*. 2017;4(2):5.
 54. Adityanjee, Aderibigbe YA, Theodoridis D, Vieweg WVR. Dementia praecox to schizophrenia: The first 100 years. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;53(4):437-48.
 55. Kohl F. The beginning of Emil Kraepelin's classification of psychoses. A historical-methodological reflection on the occasion of the 100th anniversary of his "Heidelberg Address" 27 November 1898 on "nosologic dichotomy" of endogenous psychoses. *Psychiatr Prax*. 1999;26(3):105–11.
 56. Hany M, Rehman B, Azhar Y, Chapman J. Schizophrenia. *StatPearls*. 2021.
 57. Campero-Encinas D, Campos-Lagrava H, Campero Encinas M. Esquizofrenia: la Complejidad de una Enfermedad Desoladora. *Rev Científica Cienc Médica*. 2009;12(2):32–7.
 58. Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004;72(1):29-39.
 59. Andreasen NC. Negative Symptoms in Schizophrenia: Definition and Reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1982;39(7):784–8.
 60. Moscarelli M. A major flaw in the diagnosis of schizophrenia: What happened to the Schneider's first rank symptoms. *Psychol Med*. 2020;50(9):1409-1417.
 61. Berrios GE. Positive and Negative Symptoms and Jackson: A Conceptual History. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42(1):95–7.
 62. García-Portilla MP, Bobes J. The new challenge in identifying the negative syndrome of schizophrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2013;6(4):141-3.
 63. Crow TJ. Positive and Negative Schizophrenic Symptoms and the Role of Dopamine. *Br J Psychiatry*. 1980;137(4):383–6.
 64. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): Conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry*. 1989;155(Suppl 7):49–52.
 65. Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagman AMI. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: The concept. *Am J Psychiatry*. 1988;145(5):578–83.
 66. Arango C, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Carpenter WT. El síndrome deficitario en la esquizofrenia: implicaciones para el tratamiento de los síntomas negativos. *Eur psychiatry*. 2004;11(4):219–24.
 67. Edwards CJ, Garety P, Hardy A. The relationship between depressive symptoms and negative symptoms in people with non-affective psychosis: A meta-analysis. *Psychol Med*. 2019;49(15):2486–98.
 68. Strauss GP, Nuñez A, Ahmed AO, Barchard KA, Granholm E, Kirkpatrick B, et al. The Latent Structure of Negative Symptoms in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(12):1303.
 69. Horan WP, Kring AM, Blanchard JJ. Anhedonia in schizophrenia: A review of assessment strategies. *Schizophr Bull*. 2006;32(2):259-73.
 70. Malla A, Payne J. First-episode psychosis: Psychopathology, quality of life, and functional outcome. *Schizophr Bull*. 2005;31(3):650-71.
 71. Cano JF, Fierro-Urresta M, Vanegas CR, Alzate M, Olarte A, Cendales R, et al. Factores pronósticos de esquizofrenia en primer episodio psicótico. *Rev Salud Publica*. 2007;9(3):455–64.
 72. Gard DE, Kring AM, Gard MG, Horan WP, Green MF. Anhedonia in schizophrenia: Distinctions between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophr Res*. 2007;93(1–3):253–60.
 73. Angst J, Grigo H, Lanz M. Classification of depression. *Acta Psychiatr Scand*. 1981;63:23–8.

74. Ohmae S. The debate concerning the classification of depression that predominantly occurred in the United Kingdom from 1926 to 1957: the discovery and reappraisal of “mild endogenous depression” *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 2009;111(5):486-501.
75. World Health Organization. Depresión. WHO:2017.
76. Yttri JE, Videbech P. Overtreatment and undertreatment of depression. *Ugeskr Laeger*. 2017;179(41):V05170377.
77. Stringaris A. Editorial: What is depression? *J Child Psychol Psychiatry*. 2017;58(12):1287-1289.
78. Klein DF. Endogenomorphic Depression: A Conceptual and Terminological Revision. *Arch Gen Psychiatry*. 1974;31(4):447–54.
79. Rizvi SJ, Pizzagalli DA, Sproule BA, Kennedy SH. Assessing anhedonia in depression: Potentials and pitfalls. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;65:21-35.
80. Cole J, McGuffin P, Farmer AE. The classification of depression: Are we still confused? *Br J Psychiatry*; 2008;192(2):83-5.
81. Bürgy M. The melancholic-delusional depression as a disturbance of the drive. *Fortschritte der Neurol Psychiatr*. 2020;88(3):170–8.
82. Rasmussen KG. Electroconvulsive therapy and melancholia: Review of the literature and suggestions for further study. *J ECT*. 2011;27(4):215-22.
83. Ohmae S. The difference between depression and melancholia: two distinct conditions that were combined into a single category in DSM-III. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 2012;114(8):886-905.
84. Bennabi D, Vandel P, Papaxanthis C, Pozzo T, Haffen E. Psychomotor retardation in depression: A systematic review of diagnostic, pathophysiological, and therapeutic implications. *Biomed Res Int*. 2013;2013:158746.
85. Sarraï F, De-Castro-Manglano P. El insomnio. *An Sist Sanit Navar*. 2007;30(Supl 1):121-134.
86. Wirz-Justice A. Diurnal variations of depressive symptoms. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(3):337–43.
87. Murray G. Diurnal mood variation in depression: A signal of disturbed circadian function? *J Affect Disord*. 2007;102(1–3):47–53.
88. Moffot APR, O’Carroll RE, Bennie J, Carroll S, Dick H, Ebmeier KP, et al. Diurnal variation of mood and neuropsychological function in major depression with melancholia. *J Affect Disord*. 1994;32(4):257–69.
89. Hibel LC, Senguttuvan U, Bauer NS. Do state factors moderate the relationship between depressive symptoms and morning cortisol? *Horm Behav*. 2013;63(3):484–90.
90. American Psychiatric Association. *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. 4th. ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2000.
91. Hill KE, South SC, Egan RP, Foti D. Abnormal emotional reactivity in depression: Contrasting theoretical models using neurophysiological data. *Biol Psychol*. 2019;141:35–43.
92. Messinger JW, Trémeau F, Antonius D, Mendelsohn E, Prudent V, Stanford AD, et al. Avolition and expressive deficits capture negative symptom phenomenology: implications for DSM-5 and schizophrenia research. *Clin Psychol Rev*. 2011;31(1):161-8.
93. Malaspina D, Walsh-Messinger J, Gaebel W, Smith LM, Gorun A, Prudent V, et al. Negative symptoms, past and present: A historical perspective and moving to DSM-5. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(5):710–24.
94. Craske MG, Meuret AE, Ritz T, Treanor M, Dour HJ. Treatment for Anhedonia: A Neuroscience Driven Approach. *Depress Anxiety*. 2016;33(10):927–38.
95. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th. ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
96. Chong TTJ. Definition: Apathy. *Cortex*. 2020;128:326-327.
97. Olivares JMA. Anhedonia: una revisión conceptual. *Rev Asoc Esp Neuropsiq*. 1995;52:9–

- 24.
98. Wang S, Leri F, Rizvi SJ. Anhedonia as a central factor in depression: Neural mechanisms revealed from preclinical to clinical evidence. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2021;110:110289.
 99. Winer ES, Jordan DG, Collins AC. Conceptualizing anhedonias and implications for depression treatments. *Psychol Res Behav Manag*. 2019;12:325-335.
 100. Szczepanik JE, Reed JL, Nugent AC, Ballard ED, Evans JW, Lejuez CW, et al. Mapping anticipatory anhedonia: an fMRI study. *Brain Imaging Behav*. 2019;13(6):1624–34.
 101. Chapman LJ, Chapman JP, Raulin ML. Scales for physical and social anhedonia. *J Abnorm Psychol*. 1976;85(4):374–82.
 102. Garg S, Khess CJ, Khattri S, Mishra P, Tikka S. A study of physical anhedonia as a trait marker in schizophrenia. *Ind Psychiatry J*. 2018;27(2):235.
 103. Shankman SA, Nelson BD, Harrow M, Faull R. Does physical anhedonia play a role in depression? A 20-year longitudinal study. *J Affect Disord*. 2010;120(1-3):170-6.
 104. Belfi AM, Loui P. Musical anhedonia and rewards of music listening: current advances and a proposed model. *Ann N Y Acad Sci*. 2020;1464(1):99-114.
 105. Chapman JD. Sexual anhedonia: Disorders of sexual desire. *J Am Osteopath Assoc*. 1983;82(9 Suppl.):709–14.
 106. Noel X, Gooding DC, Chase HW, Barkus E, Badcock JC. A Transdiagnostic Perspective on Social Anhedonia. *A Transdiagnostic Perspect Soc Anhedonia Front Psychiatry*. 2019;10:216.
 107. Isella V, Iurlaro S, Piolti R, Ferrarese C, Frattola L, Appollonio I. Physical anhedonia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(9):1308–11.
 108. Xiaoqing W, Gang A, Deqin H, Qingmei S, Meiyong C, Hailong H, et al. Prenatal diagnosis and clinical analysis of two fetuses with Cat-eye syndrome. *Chinese J Med Genet*. 2019;36(5):498–501.
 109. Rovai L, Maremmani AGI, Pacini M, Pani PP, Rugani F, Lamanna F, et al. Negative dimension in psychiatry. Amotivational syndrome as a paradigm of negative symptoms in substance abuse. *Riv Psichiatri*. 2013;48(1):1–9.
 110. Gold MS, Blum K, Febo M, Baron D, Modestino EJ, Elman I, et al. Molecular role of dopamine in anhedonia linked to reward deficiency syndrome (RDS) and anti-reward systems. *Front Biosci - Sch*. 2018;10(2):309–25.
 111. Cid-Jeffs ML. Síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides (NIO). *Rev Soc Esp Dolor*. 2008;15(8):521-526.
 112. Huhn AS, Meyer RE, Harris JD, Ayaz H, Deneke E, Stankoski DM, et al. Evidence of anhedonia and differential reward processing in prefrontal cortex among post-withdrawal patients with prescription opiate dependence. *Brain Res Bull*. 2016;123:102–9.
 113. González-Bueso V, Santamaría JJ, Fernández D, Merino L, Montero E, Ribas J. Association between internet gaming disorder or pathological video-game use and comorbid psychopathology: A comprehensive review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(4):668.
 114. Mason TB, Smith KE, Anderson LM, Hazzard VM. Anhedonia, positive affect dysregulation, and risk and maintenance of binge-eating disorder. *Int J Eat Disord*. 2021;54(3):287-292.
 115. Han S, Cui Q, Wang X, Chen Y, Li D, Li L, et al. The anhedonia is differently modulated by structural covariance network of NAc in bipolar disorder and major depressive disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2020;99:109865.
 116. Craske MG, Treanor M, Dour H, Meuret A, Ritz T. Positive Affect Treatment for Depression and Anxiety: A Randomized Clinical Trial for a Core Feature of Anhedonia. *J Consult Clin Psychol*. 2019;87(5):457–71.
 117. Barthel AL, Pinaire MA, Curtiss JE, Baker AW, Brown ML, Hoepfner SS, et al. Anhedonia

- is central for the association between quality of life, metacognition, sleep, and affective symptoms in generalized anxiety disorder: A complex network analysis. *J Affect Disord.* 2020;277:1013–21.
118. Novacek DM, Gooding DC, Pflum MJ. Hedonic capacity in the broader autism phenotype: Should social anhedonia be considered a characteristic feature? *Front Psychol.* 2016;7:666.
 119. Gadow KD, Garman HD. Social Anhedonia in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder and Psychiatry Referrals. *J Clin Child Adolesc Psychol.* 2020;49(2):239–50.
 120. do Espírito Santo CC, da Silva Fiorin F, Ilha J, Duarte MMMF, Duarte T, Santos ARS. Spinal cord injury by clip-compression induces anxiety and depression-like behaviours in female rats: The role of the inflammatory response. *Brain Behav Immun.* 2019;78:91–104.
 121. Telles-Correia D, João-Freire M, Mega I, Barreiras D, Cortez Pinto H. Anxiety and depression symptoms in hepatic encephalopathy: Are they psychiatric or organic? *Transplan Proc.* 2015;47(4):1005-7.
 122. Sharpley CF, Bitsika V, Christie DHR. Do prostate cancer patients suffer more from depressed mood or anhedonia? *Psychooncology.* 2013;22(8):1718–23.
 123. Campayo A, De Jonge P, Roy JF, Saz P, De La Cámara C, Quintanilla MA, et al. Depressive disorder and incident diabetes mellitus: The effect of characteristics of depression. *Am J Psychiatry.* 2010;167(5):580–8.
 124. Davidson KW, Burg MM, Kronish IM, Shimbo D, Dettenborn L, Mehran R, et al. Association of anhedonia with recurrent major adverse cardiac events and mortality 1 year after acute coronary syndrome. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(5):480–8.
 125. Donovan NJ, Hsu DC, Dagley AS, Schultz AP, Amariglio RE, Mormino EC, et al. Depressive symptoms and biomarkers of Alzheimer’s disease in cognitively normal older adults. *J Alzheimers Dis.* 2015;46(1):63–73.
 126. Briones A, Gagno S, Martisova E, Dobarro M, Aisa B, Solas M, et al. Stress-induced anhedonia is associated with an increase in Alzheimer’s disease-related markers. *Br J Pharmacol.* 2012;165(4):897–907.
 127. Bisht K, Sharma K, Tremblay MÈ. Chronic stress as a risk factor for Alzheimer’s disease: Roles of microglia-mediated synaptic remodeling, inflammation, and oxidative stress. *Neurobiology of Stress.* 2018;9:9-21.
 128. Kim B, Yoon S, Nakajima R, Lee HJ, Lim HJ, Lee YK, et al. Dopamine D2 receptor-mediated circuit from the central amygdala to the bed nucleus of the stria terminalis regulates impulsive behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(45):E10730-E10739.
 129. Kuepper R, Skinbjerg M, Abi-Dargham A. The dopamine dysfunction in schizophrenia revisited: New insights into topography and course. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(212):1-26.
 130. Der-Avakian A, Markou A. The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends Neurosci.* 2012;35(1):68-77.
 131. Auerbach RP, Admon R, Pizzagalli DA. Adolescent depression: Stress and reward dysfunction. *Harv Rev Psychiatry.* 2014;22(3):139-48.
 132. Harvey PO, Pruessner J, Czechowska Y, Lepage M. Individual differences in trait anhedonia: A structural and functional magnetic resonance imaging study in non-clinical subjects. *Mol Psychiatry.* 2007;12(8):767–75.
 133. Treadway MT, Zald DH. Reconsidering anhedonia in depression: Lessons from translational neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(3):537-55.
 134. Haber SN, Knutson B. The reward circuit: Linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(1):4-26.
 135. Hazy TE, Frank MJ, O’Reilly RC. Neural mechanisms of acquired phasic dopamine responses in learning. *Neurosci Biobehav Rev;*34(5):701-20.
 136. Murray EA. The amygdala, reward and emotion. *Trends Cogn Sci.* 2007;11(11):489-97.

137. Dowd EC, Barch DM. Anhedonia and Emotional Experience in Schizophrenia: Neural and Behavioral Indicators. *Biol Psychiatry*. 2010;67(10):902–11.
138. Delgado MR. Reward-related responses in the human striatum. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1104:70-88.
139. Pessiglione M, Seymour B, Flandin G, Dolan RJ, Frith CD. Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature*. 2006;442(7106):1042–5.
140. Jonker FA, Jonker C, Scheltens P, Scherder EJA. The role of the orbitofrontal cortex in cognition and behavior. *Rev Neurosci*. 2015;26(1):1–11.
141. Tian Y, Zalesky A, Bousman C, Everall I, Pantelis C. Insula Functional Connectivity in Schizophrenia: Subregions, Gradients, and Symptoms. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2019;4(4):399–408.
142. Siddi S, Nuñez C, Senior C, Preti A, Cuevas-Esteban J, Ochoa S, et al. Depression, auditory-verbal hallucinations, and delusions in patients with schizophrenia: Different patterns of association with prefrontal gray and white matter volume. *Psychiatry Res - Neuroimaging*. 2019;283:55–63.
143. Han S, Yang SH, Kim JY, Mo S, Yang E, Song KM, et al. Down-regulation of cholinergic signaling in the habenula induces anhedonia-like behavior. *Sci Rep*. 2017;7(1):900.
144. Hikosaka O, Sesack SR, Lecourtier L, Shepard PD. Habenula: Crossroad between the basal ganglia and the limbic system. *J Neurosci*; 2008;28(46):11825–9.
145. Avila-Rojas H, Sandoval-Zamora H, Pérez-Neri I. Neurotransmitter systems, neuroanatomical pathology and cell death in schizophrenia: update and perspectives. *Invest Clin*. 2016;57(2):217–30.
146. Saiz-Ruiz J, De-la-Vega-Sánchez DC, Sánchez-Páez P. Bases Neurobiológicas de la Esquizofrenia. *Clínica y Salud*. 2010;21(3):235-254.
147. Ossewaarde L, Verkes RJ, Hermans EJ, Kooijman SC, Uner M, Tendolkar I, et al. Two-week administration of the combined serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor duloxetine augments functioning of mesolimbic incentive processing circuits. *Biol Psychiatry*. 2011;70(6):568–74.
148. Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: Social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(9):524-38.
149. Selles MC, Oliveira MM, Ferreira ST. Brain Inflammation Connects Cognitive and Non-Cognitive Symptoms in Alzheimer’s Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018;64(s1):S313–27.
150. Goldsmith DR, Rapaport MH. Inflammation and Negative Symptoms of Schizophrenia: Implications for Reward Processing and Motivational Deficits. *Front Psychiatry*. 2020;11:46.
151. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, Marder SR. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull*. 2006;32(2):214-9.
152. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261–76.
153. Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenny PD, Alphas LD, Carpenter WT. The schedule for the deficit syndrome: An instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1989;30(2):119–23.
154. Kring AM, Gur RE, Blanchard JJ, Horan WP, Reise SP. The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): Final development and validation. *Am J Psychiatry*. 2013;170(2):165–72.
155. Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L, Fischer BA, Daniel DG, Cienfuegos A, et al. The Brief Negative Symptom Scale: Psychometric Properties. *Schizophr Bull*. 2011;37(2):300–5.
156. Copeland JRM, Prince M, Wilson KCM, Dewey ME, Payne J, Gurland B. The Geriatric Mental State Examination in the 21st century. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002;17(8):729-32.
157. Organización Mundial de la Salud (OMS). Demencia: una prioridad de salud pública.

- WHO. World Health Organization; 1992.
158. Organización Mundial de la Salud (OMS). Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición (CIE-10). Geneva: WHO; 1992.
 159. Dening T, Sandilyan MB. Dementia: definitions and types. *Nurs Stand*. 2015;29(37):37–42.
 160. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, Breteler MMB, Clarke M, Copeland JRM, et al. Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: A collaborative study of 1980–1990 prevalence findings. *Ann Neurol*. 1991;30(3):381–90.
 161. Van Norden AGW, Van Dijk EJ, De Laat KF, Scheltens P, OldeRikkert MGM, De Leeuw FE. Dementia: Alzheimer pathology and vascular factors: From mutually exclusive to interaction. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2012;1822(3):340–9.
 162. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurología*. 2017;32(8):523–32.
 163. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MMB, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl):S4-9.
 164. Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, et al. Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: The hisayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(4):366–70.
 165. Cantarero-Prieto D, Leon PL, Blazquez-Fernandez C, Juan PS, Cobo CS. The economic cost of dementia: A systematic review. *Dementia (London)*. 2019;19(8):2637-2657.
 166. Silva MVF, Loures CDMG, Alves LCV, De Souza LC, Borges KBG, Carvalho MDG. Alzheimer's disease: Risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci*. 2019;26(1):33.
 167. Johnson SC, Kosciak RL, Jonaitis EM, Clark LR, Mueller KD, Berman SE, et al. The Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention: A review of findings and current directions. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2017;10:130-142.
 168. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: An analysis of population-based data. *Lancet Neurol*. 2014;13(8):788–94.
 169. Viña J, Sanz-Ros J. Alzheimer's disease: Only prevention makes sense. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(10):e13005.
 170. Riedel BC, Thompson PM, Brinton RD. Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;160:134-47.
 171. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(9):809–15.
 172. Iadecola C. The Pathobiology of Vascular dementia. *Neuron*. 2013;80(4):844-66.
 173. Prince M, Ali GC, Guerchet M, Prina AM, Albanese E, Wu YT. Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. *Alzheimer's Res Ther*. 2016;8(1):23.
 174. Nebel RA, Aggarwal NT, Barnes LL, Gallagher A, Goldstein JM, Kantarci K, et al. Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer's disease: A call to action. *Alzheimer's Dement*. 2018;14(9):1171–83.
 175. Lobo A, Lopez-Anton R, Santabárbara J, de-la-Cámara C, Ventura T, Quintanilla MA, et al. Incidence and lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease in a Southern European population. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;124(5):372–83.
 176. Cao Q, Tan CC, Xu W, Hu H, Cao XP, Dong Q, et al. The Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2020;73(3):1157–66.
 177. Fiest KM, Roberts JI, Maxwell CJ, Hogan DB, Smith EE, Frolkis A, et al. The prevalence and incidence of dementia due to Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Can J Neurol Sci*. 2016;43(Suppl 1):S51-82.

178. Yasuno F, Minami H, Hattori H. Interaction effect of Alzheimer's disease pathology and education, occupation, and socioeconomic status as a proxy for cognitive reserve on cognitive performance: in vivo positron emission tomography study. *Psychogeriatrics*. 2020;20(5):585–93.
179. Meng X, D'Arcy C. Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: A systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PLoS One*. 2012;7(6).
180. Wada M, Noda Y, Shinagawa S, Chung JK, Sawada K, Ogyu K, et al. Effect of Education on Alzheimer's Disease-Related Neuroimaging Biomarkers in Healthy Controls, and Participants with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Cross-Sectional Study. *J Alzheimer's Dis*. 2018;63(2):861–9.
181. Gracia-Rebled AC, Santabárbara J, Lopez-Anton R, Tomas C, Lobo E, Marcos G, et al. Influence of occupation on cognitive impairment with no dementia in a sample population over 55 years from Zaragoza. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2018;53(3):134–40.
182. Xu W, Tan L, Wang HF, Tan MS, Tan L, Li JQ, et al. Education and Risk of Dementia: Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Mol Neurobiol*. 2016;53(5):3113-3123.
183. Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, Teel A, Zonderman AB, Wang Y. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: Systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2014;14(1):643.
184. Sommerlad A, Ruegger J, Singh-Manoux A, Lewis G, Livingston G. Marriage and risk of dementia: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(3):231–8.
185. Biddle KD, Jacobs HIL, d'Oleire Uquillas F, Zide BS, Kirn DR, Properzi MR, et al. Associations of Widowhood and β -Amyloid With Cognitive Decline in Cognitively Unimpaired Older Adults. *JAMA Netw open*. 2020;3(2):e200121.
186. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413–46.
187. Lee SL, Pearce E, Ajnakina O, Johnson S, Lewis G, Mann F, et al. The association between loneliness and depressive symptoms among adults aged 50 years and older: a 12-year population-based cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(1):48-57.
188. Biddle KD, d'Oleire Uquillas F, Jacobs HIL, Zide B, Kirn DR, Rentz DM, et al. Social Engagement and Amyloid- β -Related Cognitive Decline in Cognitively Normal Older Adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2019;27(11):1247–56.
189. Van Duijn CM, Clayton D, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AD, Heyman A, et al. Familial aggregation of alzheimer's disease and related disorders: A collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol*. 1991;20:S13–20.
190. Van Duijn CM, Stijnen T. Risk factors for alzheimer's disease: Overview of the eurodemcollaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol*. 1991;20:S4–12.
191. Herold C, Hooli B V., Mullin K, Liu T, Roehr JT, Mattheisen M, et al. Family-based association analyses of imputed genotypes reveal genome-wide significant association of Alzheimer's disease with OSBPL6, PTPRG, and PDCL3. *Mol Psychiatry*. 2016;21(11):1608–12.
192. Fernández-Viadero C, Rodríguez-Rodríguez E, Combarros-Pascual O, Crespo-Santiago D. Genética y enfermedad de Alzheimer: Población en riesgo. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2013;48(1):39-44.
193. Champion D, Dumanchin C, Hannequin D, Dubois B, Belliard S, Puel M, et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: Prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet*. 1999;65(3):664–70.
194. Wolters FJ, Arfan Ikram M. Epidemiology of Vascular Dementia: Nosology in a Time of

- Epiomics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(8):1542–9.
195. Hersi M, Irvine B, Gupta P, Gomes J, Birkett N, Krewski D. Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: A systematic review of the evidence. *Neurotoxicology.* 2017;61:143–87.
 196. Verghese PB, Castellano JM, Holtzman DM. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2011;10(3):241–52.
 197. Yin YW, Li JC, Wang JZ, Li BH, Pi Y, Yang QW, et al. Association between apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of vascular dementia: A meta-analysis. *Neurosci Lett.* 2012;514(1):6–11.
 198. West HL, William Rebeck G, Hyman BT. Frequency of the apolipoprotein E ϵ 2 allele is diminished in sporadic Alzheimer disease. *Neurosci Lett.* 1994;175(1–2):46–8.
 199. Song YN, Wang P, Xu W, Li JQ, Cao XP, Yu JT, et al. Risk factors of rapid cognitive decline in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2018;66(2):497–515.
 200. Larsson SC, Markus HS. Does Treating Vascular Risk Factors Prevent Dementia and Alzheimer's Disease? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimer's Dis.* 2018;64(2):657–68.
 201. Meng XF, Yu JT, Wang HF, Tan MS, Wang C, Tan CC, et al. Midlife vascular risk factors and the risk of alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimer's Dis.* 2014;42(4):1295–310.
 202. Kalaria RN. The pathology and pathophysiology of vascular dementia. *Neuropharmacology.* 2018;134:226–39.
 203. Yu JT, Xu W, Tan CC, Andrieu S, Suckling J, Evangelou E, et al. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(11):1201–1209.
 204. Xu W, Tan L, Wang HF, Jiang T, Tan MS, Tan L, et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(12):1299–306.
 205. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2015;172(4):323–34.
 206. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology.* 2004;63(7):1187–92.
 207. Abell JG, Kivimäki M, Dugravot A, Tabak AG, Fayosse A, Shipley M, et al. Association between systolic blood pressure and dementia in theWhitehall II cohort study: Role of age, duration, and threshold used to define hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3119–25.
 208. Abner EL, Kryscio RJ, Cooper GE, Fardo DW, Jicha GA, Mendiondo MS, et al. Mild cognitive impairment: Statistical models of transition using longitudinal clinical data. *Int J Alzheimers Dis.* 2012;2012:291920.
 209. Veronese N, Facchini S, Stubbs B, Luchini C, Solmi M, Manzato E, et al. Weight loss is associated with improvements in cognitive function among overweight and obese people: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;72:87–94.
 210. Zhang X, Wen J, Zhang Z. Statins use and risk of dementia: A dose–response meta analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(30):e11304.
 211. Chu CS, Tseng PT, Stubbs B, Chen TY, Tang CH, Li DJ, et al. Use of statins and the risk of dementia and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2018;8(1):5804.
 212. Mcguinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(1).
 213. Mcguinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(7).

214. López-Arrieta J, Sanz FJF. Nicotine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2).
215. Cao L, Tan L, Wang HF, Jiang T, Zhu XC, Lu H, et al. Dietary Patterns and Risk of Dementia: a Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Mol Neurobiol*. 2016;53(9):6144–54.
216. Niu H, Qu Y, Li Z, Wang R, Li L, Li M, et al. Smoking and Risk for Alzheimer Disease: A Meta-Analysis Based on Both Case-Control and Cohort Study. *J Nerv Ment Dis*. 2018;206(9):680–5.
217. Commenges D, Scotet V, Renaud S, Jacqmin-Gadda H, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Intake of flavonoids and risk of dementia. *Eur J Epidemiol*. 2000;16(4):357–63.
218. Lobo E, Dufouil C, Marcos G, Quetglas B, Saz P, Guallar E, et al. Is there an association between low-to-moderate alcohol consumption and risk of cognitive decline? *Am J Epidemiol*. 2010;172(6):708–16.
219. Venkataraman A, Kalk N, Sewell G, Ritchie CW, Lingford-Hughes A. Alcohol and Alzheimer's disease-does alcohol dependence contribute to beta-amyloid deposition, neuroinflammation and neurodegeneration in Alzheimer's disease? *Alcohol Alcohol*. 2017;52(2):151–8.
220. Sabia S, Fayosse A, Dumurgier J, Dugravot A, Akbaraly T, Britton A, et al. Alcohol consumption and risk of dementia: 23 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ*. 2018;362:2927.
221. Vijayan M, Reddy PH. Stroke, Vascular Dementia, and Alzheimer's Disease: Molecular Links. *J Alzheimers Dis*. 2016;54(2):427–43.
222. Bauer K, Schwarzkopf L, Graessel E, Holle R. A claims data-based comparison of comorbidity in individuals with and without dementia. *BMC Geriatr*. 2014;14(1):10.
223. Zhu L, Fratiglioni L, Guo Z, Agüero-Torres H, Winblad B, Viitanen M. Association of stroke with dementia, cognitive impairment, and functional disability in the very old: A population-based study. *Stroke*. 1998;29(10):2094–9.
224. Knopman DS, Roberts RO, Geda YE, Boeve BF, Pankratz VS, Cha RH, et al. Association of prior stroke with cognitive function and cognitive impairment: A population-based study. *Arch Neurol*. 2009;66(5):614–9.
225. Bos D, Wolters FJ, Darweesh SKL, Vernooij MW, de Wolf F, Ikram MA, et al. Cerebral small vessel disease and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of population-based evidence. *Alzheimer Dement*. 2018;14(11):1482–1492.
226. Martínez-Sellés M, Gómez Huelgas R, Abu-Assi E, Calderón A, Vidán MT. Cardiopatía isquémica crónica en el anciano. *Semergen*. 2017;43(2):109–22.
227. Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Roger VL, Petersen RC. Coronary heart disease is associated with non-amnesic mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2010;31(11):1894–902.
228. Wilson RS, Begenly CT, Boyle PA, Schneider JA, Bennett DA. Vulnerability to stress, anxiety, and development of dementia in old age. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19(4):327–34.
229. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. Personality and major depression: A Swedish longitudinal, population-based twin study. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(10):1113–20.
230. De La Cámara C, Saz P, López-Antón R, Ventura T, Día JL, Lobo A. Depression in the elderly community: II. Outcome in a 4.5 years follow-up. *Eur J Psychiatry*. 2008;22(3):141–50.
231. Martínez-de-la-Iglesia J, Onís-Vilches MC, Dueñas-Herrero R, Albert-Colomer C, Aguado-Taberné C, Luque-Luque R. Versión española del cuestionario de Yesavage abreviado (GDS) para el despistaje de depresión en mayores de 65 años: Adaptación y validación. *Rev Med Fam y Comunitaria*. 2002;12(10):620–30.
232. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis of

- community-based cohort studies. *Br J Psychiatry*. 2013;202(5):329-35.
233. Gracia-García P, De-La-Cámara C, Santabárbara J, Lopez-Anton R, Quintanilla MA, Ventura T, et al. Depression and incident alzheimer disease: The impact of disease severity. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015;23(2):119–29.
 234. Newberg AR, Davydow DS, Lee HB. Cerebrovascular disease basis of depression: Post-stroke depression and vascular depression. *Int Rev Psychiatry*. 2006;18(5):433–41.
 235. Park JH, Lee SB, Lee TJ, Lee DY, Jhoo JH, Youn JC, et al. Depression in vascular dementia is quantitatively and qualitatively different from depression in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;23(2):67–73.
 236. Barnes DE, Yaffe K, Byers AL, McCormick M, Schaefer C, Whitmer RA. Midlife vs late-life depressive symptoms and risk of dementia. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(5):493–8.
 237. Kemppainen NM, Aalto S, Karrasch M, Någren K, Savisto N, Oikonen V, et al. Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh compound B and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2008;63(1):112–8.
 238. Kim KW, Woo SY, Kim S, Jang H, Kim Y, Cho SH, et al. Disease progression modeling of Alzheimer's disease according to education level. *Sci Rep*. 2020;10(1):16808.
 239. Van Der Flier WM, Skoog I, Schneider JA, Pantoni L, Mok V, Chen CLH, et al. Vascular cognitive impairment. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4:18003.
 240. Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, De La Cámara C, Ventura T, 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*. 1999;112(20):767–74.
 241. Pernecky R, Wagenpfeil S, Komossa K, Grimmer T, Diehl J, Kurz A. Mapping scores onto stages: Mini-mental state examination and clinical dementia rating. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(2):139–44.
 242. Santabárbara J, Lopez-Anton R, Gracia-García P, De-La-Cámara C, Vaquero-Puyuelo D, Lobo E, et al. Staging cognitive impairment and incidence of dementia. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2016;25(6):562–72.
 243. De-la-Rosa A, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C, Millan F, Salvador-Pascual A, García-Lucerga C, et al. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *J Sport Health Sci*. 2020;9(5):394-404.
 244. Bakre AT, Chen R, Khutan R, Wei L, Smith T, Qin G, et al. Association between fish consumption and risk of dementia: A new study from China and a systematic literature review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2018;21(10):1921–1932.
 245. Ma Y, Liang L, Zheng F, Shi L, Zhong B, Xie W. Association Between Sleep Duration and Cognitive Decline. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2013573.
 246. Covinsky KE, Censer IS, Yaffe K, O'Brien S, Blazer DG. Dysphoria and anhedonia as risk factors for disability or death in older persons: Implications for the assessment of Geriatric depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014;22(6):606–13.
 247. Greenfield L, Mathews S, Toukhsati SR. Anhedonia and anergia predict mortality in older Australians living in residential aged care. *Aging Ment Heal*. 2021;1-9.
 248. Nefs G, Pop VJM, Denollet J, Pouwer F. Depressive symptoms and all-cause mortality in people with type 2 diabetes: A focus on potential mechanisms. *Br J Psychiatry [Internet]*. 2016;209(2):142–9.
 249. Leroy M, Loas G, Perez-Diaz F. Anhedonia as predictor of clinical events after acute coronary syndromes: A 3-year prospective study. *Compr Psychiatry*. 2010;51(1):8–14.
 250. Denollet J, Pedersen SS, Daemen J, De Jaegere P, Serruys PW, Van Domburg RT. Reduced positive affect (anhedonia) predicts major clinical events following implantation of coronary-artery stents. *J Intern Med*. 2008;263(2):203–11.
 251. Damen NL, Pelle AJ, Boersma E, Serruys PW, Van Domburg RT, Pedersen SS. Reduced positive affect (anhedonia) is independently associated with 7-year mortality in patients treated with percutaneous coronary intervention: Results from the RESEARCH registry.

- Eur J Prev Cardiol. 2013;20(1):127–34.
252. Vogels RLC, Scheltens P, Schroeder-Tanka JM, Weinstein HC. Cognitive impairment in heart failure: A systematic review of the literature. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(5):440–9.
 253. Hawkins MAW, Dolansky MA, Schaefer JT, Fulcher MJ, Gunstad J, Redle JD, et al. Cognitive function in heart failure is associated with nonsomatic symptoms of depression but not somatic symptoms. *J Cardiovasc Nurs.* 2015;30(5):E9–17.
 254. Gruhn N, Larsen FS, Boesgaard S, Knudsen GM, Mortensen SA, Thomsen G, et al. Cerebral blood flow in patients with chronic heart failure before and after heart transplantation. *Stroke.* 2001;32(11):2530–3.
 255. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Frackowiak RS, Dolan RJ. Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: The relationship with clinical dimensions. *Psychol Med.* 1993;23(3):579–90.
 256. Ducasse D, Loas G, Dassa D, Gramaglia C, Zeppegno P, Guillaume S, et al. Anhedonia is associated with suicidal ideation independently of depression: A meta-analysis. *Depress Anxiety.* 2018;35(5):382–92.
 257. Winer ES, Nadorff MR, Ellis TE, Allen JG, Herrera S, Salem T. Anhedonia predicts suicidal ideation in a large psychiatric inpatient sample. *Psychiatry Res.* 2014;218(1–2):124–8.
 258. Lobo A, Saz P, Marcos G, D a JL, De-La-Cámara C, Ventura T, et al. The ZARADEMP Project on the incidence, prevalence and risk factors of dementia (and depression) in the elderly community: II. Methods and first results. *Eur J Psychiatry.* 2005;19(1):40–54.
 259. Lobo A, López-Antón R, De-La-Cámara C, Quintanilla M A, Campayo A, Saz P. Non-cognitive psychopathological symptoms associated with incident mild cognitive impairment and dementia, alzheimer’s type. *Neurotox Res.* 2008;14(2–3):263–72.
 260. Saz P, López-Antón R, Dewey ME, Ventura T, Martín A, Marcos G, et al. Prevalence and implications of psychopathological non-cognitive symptoms in dementia. *Acta Psychiatr Scand.* 2009;119(2):107–16.
 261. Lopez OL, Becker JT, Sweet RA, Klunk W, Kaufer DI, Saxton J, et al. Psychiatric symptoms vary with the severity of dementia in probable Alzheimer’s disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2003;15(3):346–53.
 262. Acosta I, Borges G, Aguirre-Hernandez R, Sosa AL, Prince M. Neuropsychiatric symptoms as risk factors of dementia in a Mexican population: A 10/66 Dementia Research Group study. *Alzheimer’s Dement.* 2018;14(3):271–9.
 263. Zhao QF, Tan L, Wang HF, Jiang T, Tan MS, Tan L, et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer’s disease: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016;190:264–71.
 264. Hu M, Shu X, Wu X, Chen F, Hu H, Zhang J, et al. Neuropsychiatric symptoms as prognostic makers for the elderly with mild cognitive impairment: a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2020;271:185–92.
 265. Palmer K, Di Iulio F, Varsi AE, Gianni W, Sancesario G, Caltagirone C, et al. Neuropsychiatric predictors of progression from amnesic - Mild cognitive impairment to alzheimer’s disease: The role of depression and apathy. *J Alzheimer’s Dis.* 2010;20(1):175–83.
 266. Marshall GA, Donovan NJ, Lorus N, Gidicsin CM, Maye J, Pepin LC, et al. Apathy is associated with increased amyloid burden in mild cognitive impairment. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2013;25(4):302–7.
 267. Johansson M, Stomrud E, Lindberg O, Westman E, Johansson PM, van Westen D, et al. Apathy and anxiety are early markers of Alzheimer’s disease. *Neurobiol Aging.* 2020;85:74–82.
 268. Tay J, Morris RG, Tuladhar AM, Husain M, De Leeuw FE, Markus HS. Apathy, but not depression, predicts all-cause dementia in cerebral small vessel disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(9):953–9.
 269. Hesper K, Fink A, Reinke C, Wagner M, Doblhammer G. The temporal association between

- incident late-life depression and incident dementia. *Acta Psychiatr Scand.* 2020;142(5):402-412.
270. Saha S, Hatch DJ, Hayden KM, Steffens DC, Potter GG. Appetite and Weight Loss Symptoms in Late-Life Depression Predict Dementia Outcomes. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2016;24(10):870–8.
271. Turner AD, Capuano AW, Wilson RS, Barnes LL. Depressive Symptoms and Cognitive Decline in Older African Americans: Two scales and their factors HHS Public Access. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015;23(6):568–78.
272. Lavretsky H, Zheng L, Weiner MW, Mungas D, Reed B, Kramer JH, et al. Association of depressed mood and mortality in older adults with and without cognitive impairment in a prospective naturalistic study. *Am J Psychiatry.* 2010;167(5):589–97.
273. Justice NJ. The relationship between stress and Alzheimer’s disease. *Neurobiology of Stress.* 2018;8:127–33.
274. Han JW, Kim TH, Kwak KP, Kim K, Kim BJ, Kim SG, et al. Overview of the Korean longitudinal study on cognitive aging and dementia. *Psychiatry Investig.* 2018;15(8):767–74.
275. Donovan NJ, Amariglio RE, Zoller AS, Rudel RK, Gomez-Isla T, Blacker D, et al. Subjective cognitive concerns and neuropsychiatric predictors of progression to the early clinical stages of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014;22(12):1642–51.
276. Lee JR, Suh SW, Han JW, Byun S, Kwon SJ, Lee KH, et al. Anhedonia and Dysphoria Are Differentially Associated with the Risk of Dementia in the Cognitively Normal Elderly Individuals: A Prospective Cohort Study. *Psychiatry Investig.* 2019;16(8):575–80.
277. Joon HP, Lim S, Lim JY, Kim K II, Han MK, In YY, et al. An overview of the Korean Longitudinal Study on Health and Aging. *Psychiatry Investig.* 2007;4(2):84–95.
278. So Y, Kim KW, Park JH, Lee JJ, Lee SB, TaeHui Kim. Anhedonia is associated with the risk of Alzheimer’s disease in elders with mild cognitive impairment: Results from the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLOSHA). *Alzheimer’s Dement.* 2012;8:594.
279. Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(2).
280. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CRV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer’s disease combined with cerebrovascular disease: A randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9314):1283–90.
281. Lobo A, Saz P, Marcos G, DÍa JL, De-La-Cámara C, Ventura T, et al. The ZARADEMP Project on the incidence, prevalence and risk factors of dementia (and depression) in the elderly community: I. The context and the objectives. *European Journal of Psychiatry.* 2005;19(1):31-9.
282. Lobo A. El estudio ZARAGOZA. Demencia y depresión en la población general anciana. Masson. 1997
283. INE: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento natural de la población española, año 1987. Tomo I: resultados a nivel nacional y su distribución por provincias y capitales.. INE Artes Gráficas. 1992.
284. INE: Instituto Nacional de Estadística. Censo de Población y Viviendas. INE Artes Gráficas. 2001.
285. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins P V., et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2001;58(12):1985–92.
286. Saczynski JS, Pfeifer LA, Masaki K, Korf ESC, Laurin D, White L, et al. The effect of social engagement on incident dementia: The Honolulu-Asia aging study. *Am J Epidemiol.* 2006;163(5):433–40.
287. Schelessman JJ. Case-control studies. Design, conduct, analysis. Oxford University Press. 1982.
288. 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.* 1975;12(3):189–98.

289. Copeland JRM, Dewey ME, Wood N, Searle R, Davidson IA, McWilliam C. Range of mental illness among the elderly in the community: Prevalence in Liverpool using the GMS-AGECAT Package. *Br J Psychiatry*. 1987;150:815–23.
290. Lobo A, Ezquerro J, Gómez-Burgada F, Sala JM, Seva Díaz A. El Mini-Examen cognoscitivo. Un test sencillo, práctico, para detectar alteraciones intelectuales en pacientes médicos. *Actas Luso-Espanolas Neurol Psiquiatr y Ciencias Afines*. 1979;7(3):189-202.
291. Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, de la Cámara C, Ventura T, et al. Revalidación y normalización del Mini-Examen Cognoscitivo (primera versión en castellano del Mini-Mental Status Examination) en la población general geriátrica. *Med Clin*. 1999;112(20):767-74.
292. Prince M, Acosta D, Chiu H, Copeland J, Dewey M, Scazufca M, et al. Effects of education and culture on the validity of the Geriatric Mental State and its AGECA algorithm. *Br J Psychiatry*. 2004;185:429–36.
293. Copeland J. A computerized psychiatric diagnostic system and case nomenclature for elderly subjects: GMS and AGECA. *Psychol Med*. 1986;16(1):89–99.
294. Lobo A. El Geriatric Mental State en poblaciones españolas: Estudio de la validación de parámetros “orgánicos” y “afectivos”. *Actas XIII de la Reunión Nacional de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica*. 1988;333–40
295. Manos PJ. Ten-point clock test sensitivity for Alzheimer’s disease in patients with MMSE scores greater than 23. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14(6):454–8.
296. Shulman KI. Clock-drawing: Is it the ideal cognitive screening test? *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2000;15(6):548–61.
297. Zaudig M, Mittelhammer J, Hiller W, Pauls A, Thora C, Morinigo A, et al. SIDAM — A Structured Interview for the diagnosis of Dementia of the Alzheimer type, Multi-infarct dementia and dementias of other aetiology according to ICD-10 and DSM-III-R. *Psychol Med*. 1991;21(1):225–36.
298. Zaudig M. A New Systematic Method of Measurement and Diagnosis of “Mild Cognitive Impairment” and Dementia According to ICD-10 and DSM-III-R Criteria. *Psychogeriatrics*. 1992;4(4):203–19.
299. Copeland JR. Prevalence of depressive illness in the elderly community. *J R Coll Gen Pract Occas Pap*. 1992;(36):5–7.
300. Lobo A, Dewey M, Copeland J, Día J luis, Saz P. The prevalence of dementia among elderly people living in Zaragoza and Liverpool. *Psychol Med*. 1992;22(1):239-43.
301. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment - Beyond controversies, towards a consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*. 2004;256(3):240-6.
302. Lobo A, Saz P, Día JL. The AGECA “organic” section as a screening instrument for minor cognitive deficits. *Psychiatr J Univ Ott*. 1990;15(4):212–5.
303. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9(3):179–86.
304. Montorio I. Evaluación de actividades de la vida diaria. *La Persona Mayor. Guía aplicada de evaluación psicológica*. 1994.
305. Peña-Casanova J. Escalas funcionales e instrumentales de las actividades de la vida diaria. *Rev Neurol*. 1998;27(S1):27.
306. Campillo MT, San Laureano T, Pérez M. Valoración funcional de una población anciana urbana. *Salud Rural*. 2001;28(2):71–80.
307. Salva A, Vellar B AJ. Evaluación gerontológica. Primeros resultados de una Unidad de evaluación geriátrica. *Rev Gerontol*. 1994;4:174–9.
308. San-José A, Sancho J, Jacas C. Colaboración entre una unidad funcional de geriatría y un servicio de cirugía vascular en la atención de pacientes ancianos con arteriopatía periférica durante el ingreso en el hospital de agudos. *Rev Gerontol*. 1994;1:30–5.

309. Cruz AJ, Martínez E RJ. Valor pronóstico de la evaluación funcional. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 1992;27(8):16.
310. San-José A. Implantación de una unidad funcional interdisciplinaria de geriatría en un hospital general. Presentación de los primeros pacientes y del modelo de intervención. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 1993;3:12–8.
311. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in the Aged: The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA J Am Med Assoc.* 1963;185(12):914–9.
312. Alvarez-Solar M, de Alaiz-Rojo AT, Brun-Gurpegui E, Cabañeros-Vicente JJ, Calzón-Frechoso M, Cosío-Rodríguez I, et al. Functional capacity of patients over 65 according to the Katz index. Reliability of the method. *Aten Primaria.* 1992;10(6):812–6.
313. Cruz Jentoft A. El índice de Katz. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 1991;26:338–48.
314. Del-Ser-Quijano T, Peña-Casanova J. Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia. Barcelona. Ed. Prous SA; 1994.
315. Valderrama E PJ. Una visión crítica de las escalas de valoración funcional traducidas al castellano. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 1997;32(5):297–306.
316. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Copeland JRM, et al. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. EURODEM Incidence Research Group. *Neurology.* 1999;53(9):1992–7.
317. Launer LJ, Brayne C, Breteler MMB. Epidemiologic approach to the study of dementing diseases: A nested case-control study in European incidence studies of dementia. *Neuroepidemiology.* 1992;11 Suppl 1:114–8.
318. Zanchetti A, Chalmers J, Arakawa K, Gyrfas I, Hamet P, Hansson L, et al. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: MEMORANDUM from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. *J Hypertens.* 1993;11(9):905–18.
319. Saz P, Día JL, De La Cámara C, Carreras S, Marcos G, Lobo A. Reliability and validity of the Spanish version of the GMS-AGECATE package for the assessment of dementia and cognitive disturbances. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1996;11(8):721–8.
320. Tarone RE, Ware J. On Distribution-Free Tests for Equality of Survival Distributions. *Biometrika.* 1977;64(1):156.
321. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc Ser B.* 1972;34(2):187–202.
322. Grambsch PM, Therneau TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika.* 1994;81(3):515–26.
323. United Nations. World population Ageing 2017. Report. Department of Economic and Social Affairs (DESA). Population Division. New York 2017.
324. 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.* 1995;52(6):497–506.
325. Dawber TR, Kannel WB, Lyell LP. An approach to longitudinal studies in a community: the framingham study. *Ann N Y Acad Sci.* 1963;107(2):539–56.
326. Barberger-Gateau P, Commenges D, Gagnon M, Letenneur L, Sauvel C, Dartigues J -F. Instrumental Activities of Daily Living as a Screening Tool for Cognitive Impairment and Dementia in Elderly Community Dwellers. *J Am Geriatr Soc.* 1992;40(11):1129–34.
327. Sikkes SAM, Visser PJ, Knol DL, De Lange-De Klerk ESM, Tsolaki M, Frisoni GB, et al. Do instrumental activities of daily living predict dementia at 1- and 2-year follow-up? Findings from the development of screening guidelines and diagnostic criteria for predementia Alzheimer's disease study. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(12):2273–81.
328. Luck T, Lupp M, Angermeyer MC, Villringer A, König HH, Riedel-Heller SG. Impact of impairment in instrumental activities of daily living and mild cognitive impairment on time to incident dementia: Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged. *Psychol Med.* 2011;41(5):1087–97.

329. Fauth EB, Schwartz S, Tschanz JT, Østbye T, Corcoran C, Norton MC. Baseline disability in activities of daily living predicts dementia risk even after controlling for baseline global cognitive ability and depressive symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(6):597–606.
330. Saz-Muñoz P. La batería GMS-AGECAT (Geriatric Mental State-Automated Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy) en la población geriátrica española: Validación y estudio de su utilidad en una muestra representativa de la comunidad [Tesis Doctoral]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 1991.
331. Thiébaud ACM, Bénichou J. Choice of time-scale in Cox's model analysis of epidemiologic cohort data: A simulation study. *Stat Med*. 2004;23(24):3803–20.
332. Zhu X, Ward J, Cullen B, Lyall DM, Strawbridge RJ, Lyall LM, et al. Phenotypic and genetic associations between anhedonia and brain structure in UK Biobank. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):395.
333. Trøstheim M, Eikemo M, Meir R, Hansen I, Paul E, Kroll SL, et al. Assessment of Anhedonia in Adults With and Without Mental Illness A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):2013233.
334. Ward J, Lyall LM, Bethlehem RAI, Ferguson A, Strawbridge RJ, Lyall DM, et al. Novel genome-wide associations for anhedonia, genetic correlation with psychiatric disorders, and polygenic association with brain structure. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):1–9.
335. Luking KR, Infantolino ZP, Nelson BD, Hajcak G. Age-typical changes in neural reward response are moderated by maternal anhedonia. *Psychophysiology*. 2019;56(7):e13358.
336. Prince JD, Berenbaum H. Alexithymia and hedonic capacity. *J Res Pers*. 1993;27(1):15–22.
337. Lampe IK, Kahn RS, Heeren TJ. Apathy, anhedonia, and psychomotor retardation in elderly psychiatric patients and healthy elderly individuals. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2001;14(1):11–6.
338. Ritsner MS, Arbitman M, Lisker A. Anhedonia is an important factor of health-related quality-of-life deficit in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Nerv Ment Dis*. 2011;199(11):845–53.
339. Torres A, Méndez L, Olivares JM, Vaamonde A. Déficit cognitivo y esquizofrenia. *Actas Esp Psiquiatr*. 2001;29(1):1–9.
340. Patten SB, Williams JVA, Lavorato DH, Wang JL, Bulloch AGM, Sajobi T. The association between major depression prevalence and sex becomes weaker with age. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2016;51(2):203–10.
341. Moieni M, Tan KM, Inagaki TK, Muscatell KA, Dutcher JM, Jevtic I, et al. Sex Differences in the Relationship Between Inflammation and Reward Sensitivity: A Randomized Controlled Trial of Endotoxin. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2019;4(7):619–26.
342. Terracciano A, Sutin AR, An Y, O'Brien RJ, Ferrucci L, Zonderman AB, et al. Personality and risk of Alzheimer's disease: New data and meta-analysis. *Alzheimer's Dement*. 2014;10(2):179–86.
343. Srivastava S, Debnath P, Shri N, Muhammad T. The association of widowhood and living alone with depression among older adults in India. *Sci Rep*. 2021;11(1):21641.
344. Gu L, Yu M, Xu D, Wang Q, Wang W. Depression in community-dwelling older adults living alone in china association of social support network and functional ability. *Res Gerontol Nurs*. 2020;13(2):82–90.
345. Das Gupta D, Kelekar U, Rice D. Associations between living alone, depression, and falls among community-dwelling older adults in the US. *Prev Med Reports*. 2020;20:101273.
346. Snaith RP, Hamilton M, Morley S, Humayan A, Hargreaves D, Trigwell P. A scale for the assessment of hedonic tone. The Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Br J Psychiatry*. 1995;167(1):99–103.
347. Cho J, Goldenson NI, Pester MS, Khoddam R, Bello MS, Dunton GF, et al. Longitudinal Associations Between Anhedonia and Body Mass Index Trajectory Groups Among

- Adolescents. *J Adolesc Heal*. 2018;63(1):81–7.
348. Carter J, Swardfager W. Mood and metabolism: Anhedonia as a clinical target in Type 2 diabetes. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;69:123–32.
349. Bai X, Liu Z, Li Z, Yan D. The association between insulin therapy and depression in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(11):e020062.
350. Sachs-Ericsson N, Moxley JH, Corsentino E, Rushing NC, Sheffler J, Selby EA, et al. Melancholia in later life: late and early onset differences in presentation, course, and dementia risk. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014;29(9):943–51.
351. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: Results from EURODEM pooled analyses. *Neurology*. 1999;52(1):78–84.
352. Tatemichi TK, Desmond DW, Mayeux R, Paik P, Stern Y, Sano M, et al. Dementia after stroke: Baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology*. 1992;42(6):1185–93.
353. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: Results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2004;(420):21–7.
354. Ross GW, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Li CY, Curb JD, et al. Characterization of risk factors for vascular dementia: The Honolulu- Asia aging study. *Neurology*. 1999;53(2):337–43.
355. Bertola L, Ávila RT, Bicalho MAC, Malloy-Diniz LF. Semantic memory, but not education or intelligence, moderates cognitive aging: A cross-sectional study. *Brazilian J Psychiatry*. 2019;41(6):535–9.
356. Williams JW, Brenda Plassman ML, Burke J, Benjamin S. Preventing Alzheimer's Disease and Cognitive Decline. *Evid Rep Technol Assess*. 2010;(193):1–727.
357. Lee HJ, Seo HI, Cha HY, Yang YJ, Kwon SH, Yang SJ. Diabetes and Alzheimer's Disease: Mechanisms and Nutritional Aspects. *Clin Nutr Res*. 2018;7(4):229.
358. Ebrahimpour S, Zakeri M, Esmaeili A. Crosstalk between obesity, diabetes, and alzheimer's disease: Introducing quercetin as an effective triple herbal medicine. *Ageing Res Rev*. 2020;62:101095.
359. De La Monte SM, Tong M, Wands JR. The 20-Year Voyage Aboard the Journal of Alzheimer's Disease: Docking at "Type 3 Diabetes", Environmental/Exposure Factors, Pathogenic Mechanisms, and Potential Treatments. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):1381–1390.
360. Bae CS, Song J. The role of glucagon-like peptide 1 (GLP1) in type 3 diabetes: GLP-1 controls insulin resistance, neuroinflammation and neurogenesis in the brain. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):2493.
361. Min M, Shi T, Sun C, Liang M, Zhang Y, Wu Y, et al. The association between orthostatic hypotension and dementia: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33(12):1541–7.
362. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Nontraditional risk factors combine to predict Alzheimer disease and dementia. *Neurology*. 2011;77(3):227–234.
363. Verdelho A, Madureira S, Moleiro C, Ferro JM, Santos CO, Erkinjuntti T, et al. White matter changes and diabetes predict cognitive decline in the elderly: The LADIS Study. *Neurology*. 2010;75(2):160–7.
364. Kimm H, Lee PH, Shin YJ, Park KS, Jo J, Lee Y, et al. Mid-life and late-life vascular risk factors and dementia in Korean men and women. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011;52(3).
365. Qiu C, Xu W, Winblad B, Fratiglioni L. Vascular risk profiles for dementia and Alzheimer's disease in very old people: A population-based longitudinal study. *J Alzheimer's Dis*. 2010;20(1):293–300.
366. Reitz C, Tang MX, Schupf N, Manly JJ, Mayeux R, Luchsinger JA. A summary risk score for the prediction of Alzheimer disease in elderly persons. *Arch Neurol*. 2010;67(7):835–41.

367. Sergi G, De Rui M, Coin A, Inelmen EM, Manzato E. Weight loss and Alzheimer's disease: Temporal and aetiologic connections. *Proc Nutr Soc.* 2013;72(1):160-165.
368. Shaw SR, El-Omar H, Ramanan S, Piguet O, Ahmed RM, Whitton AE, et al. Anhedonia in Semantic Dementia—Exploring Right Hemispheric Contributions to the Loss of Pleasure. *Brain Sci.* 2021;11(8):998.
369. Sauvé G, Brodeur MB, Shah JL, Lepage M. The Prevalence of Negative Symptoms Across the Stages of the Psychosis Continuum. *Harv Rev Psychiatry.* 2019;27(1):15-32.
370. Gracia-García P, De-La-Cámara C, Santabárbara J, Lopez-Anton R, Quintanilla MA, Ventura T, et al. Depression and incident alzheimer disease: The impact of disease severity. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015;23(2):119–29.
371. Sheehan D V., Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998;59(20):22-23.
372. Lee JR, Suh SW, Han JW, Byun S, Kwon SJ, Lee KH, et al. Anhedonia and dysphoria are differentially associated with the risk of dementia in the cognitively normal elderly individuals: A prospective cohort study. *Psychiatry Investig.* 2019;16(8):575–80.
373. Aalten P, Verhey FRJ, Boziki M, Bullock R, Byrne EJ, Camus V, et al. Neuropsychiatric syndromes in dementia: Results from the European Alzheimer disease Consortium: Part I. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007;24(6):457–63.
374. Ducasse D, Dubois J, Jausseant I, Azorin JM, Etain B, Gard S, et al. Association between anhedonia and suicidal events in patients with mood disorders: A 3-year prospective study. *Depress Anxiety.* 2021;38(1):17–27.

VII ANEXOS

ANEXO A

ENTREVISTA ZARADEMP

ZARADEMP

**ESTUDIO EUROPEO DE SALUD EN LA POBLACION ADULTA Y
GERIATRICA DE ZARAGOZA**

**PROYECTOS EURODEM Y EURODEP DE LA COMUNIDAD
EUROPEA: PROGRAMA BIOMED-1**

SECCIONES

- 01.- ENTREVISTADOR y ENTREVISTA
- 02.- DATOS SOCIO-DEMOGRAFICOS
- 03.- ESTADO DE SALUD
- 04.- EXPLORACION COGNOSCITIVA
- 05.- ANTECEDENTES MEDICOS PERSONALES
- 06.- ANTECEDENTES MEDICO / PSIQUIATRICOS FAMILIARES
- 07.- MEDICIONES
- 08.- EXPLORACION PSIQUIATRICA (GMS-B, HAS)
- 09.- ANTECEDENTES PSIQUIATRICOS PERSONALES
- 10.- STATUS FUNCIONAL
- 11.- PREGUNTAS AL INFORMANTE
- 12.- CONSIDERACIONES FINALES
- 13.- ITEMS DE OBSERVACION GMS
- 14.- FIABILIDAD
- 15.- RESUMEN FINAL
- 16.- DIAGNOSTICO PSIQUIATRICO

CODIGO DE ENTREVISTADO	_____ _____ _____ _____
FECHA DE LA ENTREVISTA	_____ _____ _____ día mes año

1.- DATOS DE ENTREVISTADOR y DE LA ENTREVISTA

HORA DE COMIENZO ____|____| ____|____| 01001
hora min

HORA DE FINALIZACION ____|____| ____|____| 01002
hora min

ENTREVISTADOR: Nombre _____ Apellidos _____

CODIGO DE ENTREVISTADOR..... ____|____| 01003

ENTREVISTA..... ____| 01004

- 1.- Completa
- 2.- Incompleta
- 3.- No realizada

PARA ENTREVISTA NO REALIZADA:..... ____| 01005

- 1.- Traslado de residencia
- 2.- No acepta responder por decisión personal
- 3.- No acepta responder por presión familiar
- 4.- Imposibilidad de responder por enfermedad
- 5.- Fallecimiento
- 6.- Otro (Especificar) _____

EN CASO DE NO RESPONDER POR ENFERMEDAD:

DIAGNOSTICO _____

_____ _____ ____ ____	01006
_____ _____ ____ ____	01007

EN CASO DE FALLECIMIENTO:

FECHA (Día/mes/año) ____|____|____|____|____|____| 01008

CAUSA _____

_____ _____ ____ ____	01009
------------------------	-------

EN CASO DE ENTREVISTA REALIZADA..... ____| 01010

- 1.- Presente únicamente el encuestado
- 2.- Presencia familiar NO participativa
- 3.- Presencia familiar participativa positiva
(Ayuda al encuestado a recordar algunos antecedentes personales o familiares)
- 4.- Presencia familiar participativa negativa
(Hace cambiar de opinión al encuestado sistemáticamente o interfiere continuamente la entrevista)
- 5.- Presencia de otra persona

LUGAR DE LA ENTREVISTA..... ____| 01011

- 1.- Casa del entrevistado
- 2.- Casa de un familiar
- 3.- Hospital
- 4.- Residencia de ancianos
- 5.- Otros. Especificar: _____

CON QUIEN VIVE..... ____| 01012

- 1.- Solo
- 2.- Con el cónyuge
- 3.- Hijos
- 4.- Otros. Especificar: _____

2.- DATOS SOCIO - DEMOGRAFICOS

DEMOGRAFICOS

FECHA DE NACIMIENTO:|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| 02001

SEXO: (1. Varón, 2. Mujer)|_| 02002

ESTADO CIVIL: (1. Soltero, 2. Casado/pareja, 3. Separado/divorciado, 4. Viudo, 5. Religioso)|_| 02003

RESIDENCIA DE NACIMIENTO:

Provincia _____ Municipio _____ |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| 02004

LUGAR DE MAYOR TIEMPO DE RESIDENCIA:

Provincia _____ Municipio _____ |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| 02005

Años vividos|_|_|_| 02006

AÑOS VIVIDOS EN ZARAGOZA|_|_|_| 02007

CARACTERISTICAS SOCIO-ECONOMICO-CULTURALES

NIVEL DE INSTRUCCIÓN|_|_| 02008

- 1.- Analfabeto
- 2.- Alfabeto
- 8.- No sabe/ sin datos
- 9.- No preguntado

EDAD DE INICIO DE LOS ESTUDIOS (AÑOS)|_|_|_| 02009

EDAD DE FINALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS (AÑOS)|_|_|_| 02010

MÁXIMO NIVEL DE ESTUDIOS (FORMALES) COMPLETADOS:|_|_|_| 02011

- 01.- Ninguno
- 02.- Primarios incompletos
- 03.- Primarios completos
- 04.- Formación profesional (escuela de oficio) incompleta
- 05.- Formación profesional (escuela de oficio) completa
- 06.- Bachillerato incompleto (incluye elemental)
- 07.- Bachillerato completo (hasta 6º y/o preU)
- 08.- Graduado, diplomado o tres años de licenciatura o universidad incompleta
- 09.- Licenciado, ingeniero superior
- 88.- No sabe/ sin datos
- 99.- No preguntado

SITUACIÓN LABORAL PRINCIPAL DESARROLLADA|_|_|_| 02012

- 01.- Ama de casa
- 02.- Desempleado
- 03.- Capataz agropecuario
- 04.- Peón agropecuario
- 05.- Propietario agropecuario
- 06.- Trabajador manual no cualificado ni especializado
- 07.- Trabajador manual cualificado o especializado
- 08.- Pequeño negociante
- 09.- Encargado de almacén, negocio
- 10.- Servicio doméstico
- 11.- Trabajador no especializado del sector servicios
- 12.- Auxiliar administrativo
- 13.- Oficinista/empleado de nivel medio
- 14.- Oficinista/empleado de alto nivel
- 15.- Profesional medio (profesor instituto, cargo directivo en sucursal bancaria u otra empresa menor, etc)
- 16.- Profesional alto (liberal, profesor universidad, ejecutivo en empresa, etc)
- 17.- Militar, policía, cuerpos seguridad
- 18.- Invalidez, incapacidad laboral
- 19.- Otros. Especificar: _____
- 88.- No sabe/ sin datos
- 99= No preguntado

SUPERVISIÓN DE PERSONAL |_|_| 02013

- 0.- No
- 1.- Sí, supervisor en empresa ajena
- 2.- Sí, supervisor en empresa propia

NÚMERO DE TRABAJADORES A SU CARGO |_|_|_| 02014

- 777.- ninguno, no procede
- 888.- No sabe/ sin datos
- 999.- No preguntado

TRABAJO EN INDUSTRIAS/RAMAS ESPECÍFICAS |_|_| 02015

- 01.- Textil
- 02.- Metalurgia
- 03.- Alimentación
- 04.- Transportes
- 05.- Ingeniería mecánica
- 06.- Construcción
- 07.- Industrias de la madera
- 08.- Industrias del calzado
- 09.- Industrias del papel
- 10.- Química
- 11.- Eléctrica
- 12.- Imprenta, editorial,...
- 13.- Sanidad
- 14.- Educación
- 15.- Otros
- 16.- No empleado (desempleado, ama de casa)
- 88.- No sabe/ sin datos
- 99.- No preguntado

 * **LO QUE SIGUE A CONTINUACIÓN SE PREGUNTARÁ EN LA PARTE FINAL DE LA ENTREVISTA** *

SITUACIÓN ECONÓMICA: (888= No sabe/ sin datos, 999= No preguntado)

Ingresos mensuales del paciente: (en miles de ptas.) |_|_|_| 02016

Ingresos mensuales del cabeza de familia (si no es el paciente): (en miles de ptas.) |_|_|_| 02017

Otros ingresos familiares: _____ (en miles de ptas.) |_|_|_| 02018

CLASIFICACIÓN NACIONAL DE CLASE SOCIAL (BETÉS Y SARRIÉS): |_|_|_| 02019

- 01.- Baja/baja
- 02.- Baja/media
- 03.- Baja/alta
- 04.- Media/baja
- 05.- Media/media
- 06.- Media/alta
- 07.- Alta/baja
- 08.- Alta/media
- 09.- Alta/alta
- 88.- No sabe/falta dato
- 99.- No preguntado

3.- ESTADO DE SALUD

Ya verá, como le he explicado, estamos interesados y estamos estudiando el tipo de problemas de salud que puede tener la gente, la población adulta y geriátrica. Si me permite, le haré algunas preguntas. No se preocupe si algunas de las preguntas le parecen curiosas o extrañas, seguro que alguna de ellas no sirve para usted, pero es que debemos preguntar a todos lo mismo.

Esperar hasta que el entrevistado se acomode y esté en disposición de atenderle.

Para empezar, le voy a decir mi apellido y me gustaría que usted lo recordara.

(1) **Mi apellido es..... ¿PUEDE REPETIRLO?**..... |_| 03001
(Repetir lentamente el apellido hasta su correcta repetición. Se permiten tres intentos. Se admiten fallos menores de pronunciación).

- 0.- Repetición correcta.
- 1.- No puede repetirlo

Bien, pues en relación con su salud, que es el motivo principal de esta entrevista: ¿TIENE O HA TENIDO ALGUNA ENFERMEDAD IMPORTANTE?

Si contesta afirmativamente, dejarle hablar brevemente, anotar en resumen lo que diga espontáneamente y, a continuación, preguntar lo siguiente:

Quizás tenga usted algún informe médico a mano, ¿PODRÍA ENSEÑÁRMELO?

En caso afirmativo, reservar TODA la información obtenida para la sección ANTECEDENTES MEDICOS más adelante.

MEDICACION

Luego comentamos en detalle estos informes/estas enfermedades que ha tenido/tiene. Si no le importa, querría preguntarle también si:

(2) **¿ESTÁ VD. TOMANDO ALGÚN MEDICAMENTO?** (0. No, 1. Si)..... |_| 03002

==== Si no toma ningún medicamento, pasar a la pregunta n° 3

¿CUÁLES SON Y CON QUÉ FRECUENCIA LAS TOMA?

(Pedir los frascos y comprobar la información).

ATC (Anatomical Therapeutic Chemical). Ver codificación.

(Prescripción= 1.- Facultativa documentada, 2.- Facultativa NO documentada, 3.- Iniciativa propia, 8.- Duda)

(Frecuencia= 1.- A diario/casi diario, 2.- Esporádico)

Nombres	ATC	Prescripción	Frecuencia	Código
	_	_ 03003	_ 03004	_ _ _ _ 03005
	_	_ 03006	_ 03007	_ _ _ _ 03008
	_	_ 03009	_ 03010	_ _ _ _ 03011
	_	_ 03012	_ 03013	_ _ _ _ 03014
	_	_ 03015	_ 03016	_ _ _ _ 03017
	_	_ 03018	_ 03019	_ _ _ _ 03020
	_	_ 03021	_ 03022	_ _ _ _ 03023

JUICIO RESUMEN |_| 03024

- 0.- NO está tomando medicamentos prescritos por el médico para problemas mentales o emocionales.
- 1.- Está tomando medicamentos prescritos por el médico para problemas mentales o emocionales.
- 2.- Está tomando medicamentos NO prescritos por el médico para problemas mentales o emocionales.

ABUSO DE DROGAS

(3) ¿TOMA ALGÚN MEDICAMENTO DEL QUE NO PUEDA PRESCINDIR (por ejemplo, pastillas |_| 03025 para dormir, o para tranquilizarse), O ALGUNA DROGA?

(Alguna de las drogas adictivas o que originan hábito, listadas abajo)

- 0.- No
- 1.- Sí

- En caso afirmativo rellenar **COMPLETAMENTE** la tabla:

Puntuar en la columna Actual: 0.- No
 1.- consumo esporádico
 2.- abuso, consumo diario/casi diario
 8.- duda
 9.- No procede

Puntuar en Años de consumo: 88.- No Recuerda
 99.- No Procede

- En caso negativo, ¿LO HA HECHO ALGUNA VEZ?, ¿CUÁNDO? |_| 03026

- 0.- No
- 1.- Sí

En caso afirmativo rellenar **COMPLETAMENTE** la tabla:

Puntuar en la columna Pasado: 0.- No
 1.- consumo esporádico
 2.- abuso, consumo diario/casi diario
 8.- duda
 9.- No procede

Puntuar en Años de consumo: 88.- No Recuerda
 99.- No Procede

	Actual	Pasado	Años consumo	Sustancia
a) Opio, alcaloides del opio, heroína, morfina sintéticas como analgésicos (por ejemplo: Petidina, Metadona, Dihidrocodeína)	_ 03027	_ 03028	_ _ 03029	
b) Alucinógenos	_ 03030	_ 03031	_ _ 03032	
c) Cannabis (Hachís, marihuana)	_ 03033	_ 03034	_ _ 03035	
d) Otros psicoestimulantes (anfetaminas, cocaína)	_ 03036	_ 03037	_ _ 03038	
e) Barbitúricos	_ 03039	_ 03040	_ _ 03041	
f) Otros hipnóticos y sedantes (BZD, etc)	_ 03042	_ 03043	_ _ 03044	
g) Tranquilizantes (neurolépticos)	_ 03045	_ 03046	_ _ 03047	
h) Otros. Especificar: _____	_ 03048	_ 03049	_ _ 03050	

4.- EXPLORACION COGNOSCITIVA

MEMORIA

Fijándose en la información recogida en la sección anterior, iniciar la siguiente pregunta repitiendo los datos, por ejemplo: *Veo que tiene/ha tenido problemas de tensión/corazón/diabetes, etc. Por todos ellos le voy a ir preguntando. Veo que también ha tenido problemas de riego.*

(1) *En caso positivo, ¿LE HA AFECTADO LA MEMORIA?*
En caso negativo, veo que recuerda bien los datos, ¿CONSERVA BIEN LA MEMORIA? 04001

(2) *Si responde que tiene problemas: ¿SUPONE ELLO UN PROBLEMA PARA VD.?*
El entrevistado, subjetivamente, tiene dificultades con su memoria, es un problema para él..... 04002

(3) *¿HA TENDIDO RECIENTEMENTE TENDENCIA A OLVIDAR COSAS? (¿DE QUÉ TIPO DE COSAS SE OLVIDA VD.?) (¿DE LOS NOMBRES DE SUS FAMILIARES O AMIGOS PRÓXIMOS?) (¿DE DÓNDE HA DEJADO LAS COSAS?)* 04003

- 0.- No olvidos
- 1.- Olvida los nombres de familiares o amigos, o los confunde (no se incluyen errores pasajeros)
- 2.- Olvida dónde ha dejado las cosas
- 3.- Olvida ambas cosas

===== Si no hay olvidos, pasar a la pregunta n° 5

(4) *Aproximadamente, ¿CUÁNDO COMENZÓ A NOTARLO?*..... 04004

- 1.- Ocurrió por primera vez durante los últimos 1-2 años
- 2.- Ocurrió por primera vez durante los últimos años 3-4 años
- 3.- Ocurrió por primera vez durante los últimos 5-10 años
- 4.- Ocurrió por primera vez hace más de 10 años

* (5) *¿RECUERDA MI APELLIDO (SE LO DIJE AL PRINCIPIO)? ¿CUÁL ES?*..... 04005

- 0.- Lo recuerda perfectamente
- 1.- No recuerda correctamente el nombre del entrevistador (se permiten errores mínimos de pronunciación)

(6) *Por cierto, ¿ME CONOCÍA A MÍ ANTERIORMENTE, ME HA VISTO VD. ANTES? Si no está seguro ¿ME HA VISTO EN LA ÚLTIMA SEMANA? En caso afirmativo: ¿CUÁNDO? ¿DÓNDE? ¿CÓMO FUÉ? ¿QUÉ ESTABA HACIENDO? ¿QUÉ LLEVABA PUESTO? ¿QUÉ HICIMOS JUNTOS? ¿QUÉ LE DIJE?*..... 04006

- 0.- No confabula
- 1.- Da una respuesta positiva y una explicación sencilla dentro de los límites de sus posibilidades, pero el entrevistador sabe que es incorrecto, por ej: "Vd. fue el doctor que me examinó ayer".
- 2.- Confabulación

(7) **OBSERVACION**
Habla divagando, pero las ideas están razonablemente bien formadas 04007

(8) *(Ahora tengo que hacerle una pregunta sencilla) ¿CÓMO SE LLAMA EL PRESIDENTE DEL GOBIERNO?*
No recuerda el nombre del Presidente del Gobierno 04008
(Si lo dice mal: Bien en realidad se llama.....)

(9) *¿QUIÉN FUÉ EL ANTERIOR PRESIDENTE DEL GOBIERNO?*
No recuerda el nombre del anterior Presidente del Gobierno 04009

(10) **OBSERVACION**
En opinión del entrevistador, el entrevistado tiene dificultades con su memoria 04010

ORIENTACION

(11) **También hablando de la memoria: ¿RECUERDA EN QUÉ AÑO NACIÓ?:**.....|_| 04011

- 0.- Lo recuerda
- 1.- El/ella no lo sabe decir
- 2.- Incompleto, irrelevante o sin respuesta

Anotar el año de nacimiento dado |_|_|_|_|_|_|_|_| 04012

(12) **¿QUÉ EDAD TIENE?:** |_|_| 04013

- 0.- Correcto
- 1.- El/ella no lo sabe decir
- 2.- Incorrecto o irrelevante

Anotar la edad dada |_|_|_|_|_|_|_|_| 04014

===== Si no existen discrepancias entre la edad y la fecha de nacimiento pasar a la pregunta **14**

(13) **No acaban de salirme bien las cuentas al sumar sus años, ¿PUEDE VD. AYUDARME?:**..... |_|_| 04015

- 0.- No comete error
- 1.- Muestra una marcada inseguridad acerca de sus años/edad y su fecha de nacimiento
- 2.- El entrevistado no corrige la discrepancia entre la fecha de nacimiento que ha declarado y su edad (ignorar un error de un sólo año)
- 3.- Error de 2 o 3 años
- 4.- Error de más de 3 años

* (14) **A veces, cuando uno no está del todo bien, puede tener dificultades para recordar la fecha..**

¿PUEDE DECIRME QUÉ DÍA DEL MES ES HOY? ¿QUÉ DÍA DE LA SEMANA? ¿QUÉ MES?

¿QUÉ ESTACIÓN? ¿QUÉ EPOCA DEL AÑO? ¿QUÉ AÑO?

Anotar la fecha indicada (incluye día de la semana, día del mes, mes, estación y año).

Se valorarán estos ítems en el MEC más adelante.

===== Si recuerda perfectamente la fecha, pasar a la pregunta **15**.

- 0.- Correcto
- 1.- Error en un sólo día/mes/año
- 2.- Error en más de un día/mes (se permite, por ej., marzo en la 1ª semana de abril)/año

Error en día de la semana |_|_| 04016

Error en el mes |_|_| 04017

El/ella no sabe el mes |_|_| 04018

Al menos parte de la respuesta es incompleta, irrelevante o no hay respuesta..... |_|_| 04019

Error en el año..... |_|_| 04020

El/ella no sabe el año..... |_|_| 04021

===== Si es entrevistado en un lugar distinto a su propia casa, pasar a la pregunta **16**

* (15) **¿SABE CUÁL ES SU DIRECCIÓN POSTAL (PARA LAS CARTAS, CORREO)? Hacer más preguntas para ver la dirección completa y asegurarse que el entrevistado sabe o no los cinco ítems del MEC:**

Calle.....	Correcto _ _	Incorrecto _ _
Número.....	Correcto _ _	Incorrecto _ _
Ciudad.....	Correcto _ _	Incorrecto _ _
Provincia.....	Correcto _ _	Incorrecto _ _
País	Correcto _ _	Incorrecto _ _

===== Si se le entrevista en casa, pasar al MEC

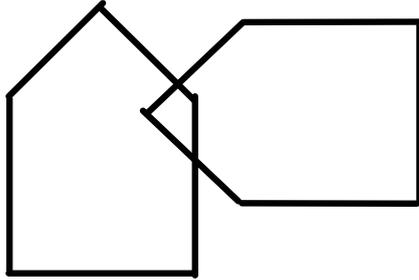
* (16) **¿CÓMO SE LLAMA ESTE LUGAR DONDE ESTAMOS AHORA? Hacer más preguntas para ver la**

CIERRE LOS OJOS..... (1) 04032

Escriba una frase (algo que tenga sentido):

..... (1) 04033

Copie este dibujo:..... (1) 04034



PUNTUACION TOTAL () 04035

PUNTUACION TOTAL CORREGIDA(35) 04036

NIVEL DE CONCIENCIA 04037

- 1.- Alerta
- 2.- Obnubilación
- 3.- Estupor

4.- Coma

JUICIO.-

Competencia del entrevistado para completar el MEC |_| | 04038

0.- No hubo problemas en la administración

1.- El entrevistado es analfabeto

2.- El entrevistado tiene algún problema físico que le impide el cumplimiento del MEC

3.- El entrevistado está demasiado demenciado como para completar el MEC

4.- Circunstancias sociales impiden la administración

5.- Se interrumpe la entrevista sin poder completar el test

Número de preguntas ausentes del MEC (preguntas codificadas como 8 o 9)..... |_|_| | 04039

(17) *¿ES VD. DIESTRO O ZURDO? ¿CON QUÉ MANO CORTA EL PAN (ETC) O TIRARÍA UNA PELOTA?:* |_| | 04040

1.- Diestro

2.- Zurdo

5.- ANTECEDENTES MEDICOS PERSONALES

HIPERTENSION ARTERIAL

(1) *¿LE HA DICHO ALGÚN MÉDICO QUE TIENE LA TENSION, LA TENSION ARTERIAL, ALTA?*|_|_| 05001
 0.- No
 1.- Sí
 ===== Si puntúa 0, pasar a la pregunta n° 7

(2) *¿QUÉ TENSION, QUÉ CIFRAS LE HAN DADO? (en mmHg).*
Anotar tensión arterial máxima.....|_|_|_|_| 05002
Anotar tensión arterial mínima|_|_|_|_| 05003

(3) *¿LE HAN DICHO SI ERA GRAVE?*|_|_| 05004
 0.- No era grave o no se le dijo
 1.- Se le explicó que era grave

(4) *¿LE HAN PUESTO ALGUNA VEZ TRATAMIENTO PARA LA TENSION? ¿TOMA AHORA ALGÚN MEDICAMENTO PARA LA TENSION?*
 0.- No
 1.- Sí

Alguna vez.....|_|_| 05005

Ahora.....|_|_| 05006

(5) *¿CÓMO FUÉ DIAGNOSTICADO? ¿QUIÉN LE DIAGNOSTICÓ?*|_|_| 05007
 0.- Nadie
 1.- Médico de cabecera
 2.- Especialista
 3.- Un médico (sin especificar)

(6) *EDAD EN QUE LE DESCUBRIERON LA HTA*|_|_|_|_| 05008

ANGINA DE PECHO

* (7) *¿TIENE O HA TENIDO ALGUNA VEZ "ANGINA DE PECHO"?*|_|_| 05009
Dolor precordial, con opresión (a veces irradiado) durante 15 minutos o menos (en relación con esfuerzo, pero también puede ser en reposo).

0.- No
 1.- Sí
 ===== Si puntúa 0, pasar a la pregunta n° 11

(8) *¿QUIÉN SE LO DIAGNOSTICÓ Y/O TRATÓ?*|_|_| 05010
 0.- Nadie
 1.- Médico de cabecera
 2.- Especialista
 3.- Un médico (sin especificar)

(9) *¿TOMA TRATAMIENTO?*|_|_| 05011
 0.- Sin tratamiento
 1.- Dudoso que esté siguiendo tratamiento para esa enfermedad
 2.- Sigue tratamiento específico para esa enfermedad

(10) *Exámenes complementarios*|_|_| 05012
 0.- No
 1.- Sí
 Especificar:_____

INFARTO DE MIOCARDIO (IAM)

* (11) **¿HA TENIDO EN ALGUNA OCASIÓN UN INFARTO DE MIOCARDIO?.**

"Ataque al corazón", diagnosticado por un médico |_| | 05013

Hospitalizado. |_| | 05014

0.- No

1.- Sí

===== Si puntúa 0, pasar a la pregunta n° 19

(12) **¿QUIÉN LE DIAGNOSTICÓ EL I.A.M.? (Información dada por el paciente)** |_| | 05015

0.- Nadie

1.- Médico de cabecera

2.- Especialista

3.- Un médico (sin especificar)

(13) **¿TOMA TRATAMIENTO?.** |_| | 05016

0.- Sin tratamiento

1.- Dudoso que esté siguiendo tratamiento para esa enfermedad

2.- Sigue tratamiento específico para esa enfermedad

(14) **NÚMERO DE INFARTOS AGUDOS DE MIOCARDIO SUFRIDOS** |_|_| | 05017

88.- No sabe/falta dato

99.- No preguntado

(15) **EDAD DEL PRIMER INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO** |_|_|_| | 05018

888.- No sabe/falta dato

999.- No preguntado

(16) **EDAD DEL ÚLTIMO INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO** |_|_|_| | 05019

888.- No sabe/falta dato

999.- No preguntado

(17) **¿TIENE ALGÚN ESTUDIO QUE CONSTATE EL DIAGNÓSTICO DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO?.** |_| | 05020

0.- No

1.- Sí

(18) **EXÁMENES COMPLEMENTARIOS** |_| | 05021

0.- No

1.- Sí

Especificar: _____

ACCIDENTE CEREBRO-VASCULAR (ACV) Y ACCIDENTE /ATAQUE ISQUEMICO TRANSITORIO (TIA)

* (19) ¿LE HA SUCEDIDO ALGUNA VEZ....DE REPENTE.....

- 0.- No
1.- Sí

- a) QUE SE LE QUEDASE PARALIZADA LA CARA O ALGUNA PARTE DE LA CARA? |_|_| 05022
- b) QUE SE LE DESVIASE O TORCIESE LA BOCA? |_|_| 05023
- c) QUE SE QUEDASE SIN HABLA...O CON ALGUNA DIFICULTAD IMPORTANTE PARA HABLAR? |_|_| 05024
- d) QUE SE LE HA QUEDADO PARALIZADO UN BRAZO O UNA PIERNA? |_|_| 05025
- e) QUE SE QUEDASE CIEGO DE UN OJO, DE REPENTE? |_|_| 05026
- f) LE HA DICHO ALGÚN MÉDICO QUE TUVO.....(subrayar la respuesta literal del paciente):
embolia, derrame cerebral, coágulo, trombosis, hemorragia cerebral, apoplejía, hemiplejía,
parálisis, infarto cerebral, ictus, otros: especificar: |_|_| 05027

===== Si puntúa 0 en todas, pasar a la pregunta n° 22

(20) ¿Y CUÁNTO TIEMPO LE DURÓ, FUÉ CUESTIÓN DE UNOS MINUTOS...HASTA UN DÍA?
¿O LE DURÓ INCLUSO MÁS DE UN DÍA? De las contestaciones a estas preguntas se tendrá ya
idea de si ha tenido/no ha tenido un ACV o un AIT.

- ACV (>24 horas) N° de episodios |_|_| 05028
Edad 1° episodio |_|_|_|_| 05029
Edad último episodio |_|_|_|_| 05030
Hospitalizado |_|_| 05031
TAC cerebral u otras pruebas diagnósticas |_|_| 05032
Tratamiento |_|_| 05033
- AIT (<24 horas) N° de episodios |_|_| 05034
Edad 1° episodio |_|_|_|_| 05035
Edad último episodio |_|_|_|_| 05036
Hospitalizado |_|_| 05037
TAC cerebral u otras pruebas diagnósticas |_|_| 05038
Tratamiento |_|_| 05039

(21) DESDE QUE HA TENIDO ESE/ESOS ATAQUE/S, ¿HA NOTADO POR CASUALIDAD QUE SE ALEGRA O SE
ENTRISTECE DEMASIADO CUANDO LE SUCEDE ALGÚN ACONTECIMIENTO?; ES DECIR, QUE TIENE
DIFICULTADES PARA CONTROLAR SU ALEGRÍA O SU TRISTEZA?.

Se describen risas o llantos apropiados pero incontrolables y prolongados |_|_| 05040

EPILEPSIA

* (22) ¿HA TENIDO ALGUNA VEZ EPILEPSIA O ATAQUES EPILÉPTICOS?.

Si contesta negativamente a lo anterior, preguntar: ¿HA TENIDO ALGUNA VEZ ATAQUES, TRAS LOS
CUALES SE QUEDABA "SIN RESPONDER" Y SE CAÍA AL SUELO? ("con sacudidas" (de brazos y
piernas, que no podía controlar), la cara morada, ruidos con la boca, sobre todo si hubo pérdida
de conciencia, incontinencia de esfínteres, mordedura de lengua u otras lesiones por la caída
y período de confusión y sueño posterior) |_|_| 05041

- 0.- No
1.- Sí, 1 vez
2.- Sí, 2 o más veces

===== Si puntúa 0, pasar a la pregunta n° 29

- (23) **¿QUIÉN LE DIAGNOSTICÓ LA EPILEPSIA?** |__| 05042
 0.- Nadie
 1.- Médico de cabecera
 2.- Especialista
 3.- Un médico (sin especificar)
- (24) **¿HA TOMADO ALGUNA VEZ MEDICACIÓN PARA LA EPILEPSIA? (self report).** |__| 05043
 0.- No
 1.- Sí
- (25) **¿TOMA HABITUALMENTE MEDICACIÓN PARA LA EPILEPSIA? (self report).** |__| 05044
 0.- No
 1.- Sí
- (26) **EDAD DEL PRIMER ATAQUE EPILÉPTICO** |__|__|__| 05045
- (27) **EDAD DEL ÚLTIMO ATAQUE EPILÉPTICO** |__|__|__| 05046
- (28) **¿ES EL ENTREVISTADO UN CASO BIEN DIAGNOSTICADO DE EPILEPSIA?** |__| 05047

TRAUMATISMO CRANEO-ENCEFALICO (TCE)

- * (29) **¿HA TENIDO EL ENTREVISTADO ALGUNA VEZ UN GOLPE GRAVE EN LA CABEZA, CAYÓ VIOLENTAMENTE SOBRE SU CABEZA, O TUVO CONMOCIÓN O CONTUSIÓN CEREBRAL? ¿LLEGÓ A PERDER EL CONOCIMIENTO, LA CONCIENCIA?** |__| 05048
 0.- No
 1.- Sí

===== Si puntúa 0, pasar a la pregunta n° 30

Con pérdida de conciencia *Sin pérdida de conciencia*

- Nº de episodios..... |__|__| 05049 |__|__| 05055
 Edad 1º episodio |__|__|__| 05050 |__|__|__| 05056
 Edad último episodio |__|__|__| 05051 |__|__|__| 05057
 Médico |__| 05052 |__| 05058
 Hospitalizado |__| 05053 |__| 05059
 TAC cerebral u otras pruebas diagnósticas |__| 05054 |__| 05060

- * (30) **¿HA BOXEADO ALGUNA VEZ O FUÉ BOXEADOR? ¿A QUÉ EDAD?**
 Antes de los 18 años |__| 05061
 Después de los 18 años |__| 05062

ENFERMEDAD DE PARKINSON (EP)

- (31) **¿LE HA DICHO ALGÚN MÉDICO QUE TIENE ALGÚN PROBLEMA DE PARKINSON (ENFERMEDAD) DE PARKINSON?** |__| 05063

Si sugiere que sí, hay informes, etc., pueden ser innecesarias las preguntas siguientes:

- (32) **¿HA NOTADO ALGUNA VEZ LENTITUD DE MOVIMIENTOS (O RIGIDEZ)...POR EJEMPLO, AL LEVANTARSE DE LA CAMA, O AL PASEAR CON LA FAMILIA (QUE SE QUEDE VD. ATRÁS), ETC?.....** |__| 05064
- (33) **¿HA NOTADO OTRAS DIFICULTADES AL CAMINAR O AL GIRAR, AL DAR LA VUELTA, DE TAL MODO QUE HAYA LLEGADO A TENER INCLUSO CAÍDAS, CAÍDAS FRECUENTES (SIN MOTIVO APARENTE)?.....** |__| 05065
- (34) **¿Y TEMBLORES? ¿HA TENIDO ALGUNA VEZ TEMBLOR DE LA CABEZA, BRAZOS O DE LAS PIERNAS QUE LE HAYAN DURADO MÁS DE UN DÍA?.....** |__| 05066

===== Si puntúa 0 en todas, pasar a la pregunta n° 39

(35) ¿QUIÉN LE DIAGNOSTICÓ LA ENFERMEDAD DE PARKINSON?|_| 05067

- 0.- Nadie
- 1.- Médico de cabecera
- 2.- Especialista
- 3.- Un médico (sin especificar)

(36) ¿TOMA EL PACIENTE HABITUALMENTE MEDICACIÓN PARA LA E.P.? (self-report)|_| 05068

- 0.- No
- 1.- Sí

(37) EDAD EN QUE LE FUÉ DIAGNOSTICADA LA E.P.|_|_|_| 05069

(38) ¿ES EL ENTREVISTADO UN CASO BIEN DIAGNOSTICADO DE E.P.?|_| 05070

- 0.- No
- 1.- Sí, posible
- 2.- Si, probable o definitivo

DIABETES MELLITUS (DM)

* (39) ¿SUFRE DE DIABETES (AZÚCAR)?|_| 05071

- 0.- No
- 1.- Sí

===== Si puntúa 0, pasar a la pregunta n° 44

(40) ¿QUIÉN LE DIAGNOSTICÓ LA DIABETES?|_| 05072

- 0.- Nadie
- 1.- Médico de cabecera
- 2.- Especialista
- 3.- Un médico (sin especificar)

(41) ¿QUÉ TIPO DE TRATAMIENTO LLEVA?

- 0.- No
- 1.- Sí

a) Insulina|_| 05073

b) Antidiabéticos/hipoglucemiantes orales|_| 05074

c) Sólo con dieta para la diabetes|_| 05075

(42) EDAD A LA QUE SE LE DIAGNOSTICÓ LA DIABETES|_|_|_| 05076

- 777.- No informado
- 888.- No sabe/falta dato
- 999.- No preguntado

(43) ¿ES EL ENTREVISTADO UN CASO ESTUDIADO Y DIAGNOSTICADO DE DIABETES O DE INTOLERANCIA A LA GLUCOSA?|_| 05077

- 0.- No
- 1.- Sí, diabetes
- 2.- Sí, intolerancia a la glucosa

ENFERMEDADES TIROIDEAS

* (44) ¿HA TENIDO ALGUNA VEZ BOCIO?(Colocar la mano sobre la parte anterior del cuello mientras se

realiza la pregunta). ¿SUFRE TRASTORNOS DEL TIROIDES, HIPERTIROIDISMO O HIPOTIROIDISMO?..... |_| | 05078

- 0.- No
- 1.- Sí, hipertiroidismo
- 2.- Sí, hipotiroidismo
- 3.- Sí, tipo primario

===== Si puntúa 0, pasar a la pregunta n° 51

(45) ¿CUÁNDO COMENZÓ? Edad a la que fue diagnosticada por 1ª vez la enf. tiroidea |_|_|_|_|_| 05079

- 777.- No informado
- 888.- No sabe/falta dato
- 999.- No preguntado

(46) ¿CÓMO FUÉ DIAGNOSTICADO? ¿QUIÉN LE DIAGNOSTICÓ? |_| | 05080

- 0.- Nadie
- 1.- Médico de cabecera
- 2.- Especialista
- 3.- Un médico (sin especificar)

(47) ¿HA TOMADO ALGUNA VEZ MEDICACIÓN PARA EL TIROIDES? (self report). |_| | 05081

- 0.- No
- 1.- Sí, hipotiroideos
- 2.- Sí, hipertiroideos
- 3.- Sí, ambos
- 4.- Sí, desconocido

(48) ¿TOMA ACTUALMENTE MEDICACIÓN PARA EL TIROIDES? (self report). |_| | 05082

- 0.- No
- 1.- Sí, hipotiroideos
- 2.- Sí, hipertiroideos
- 3.- Sí, ambos
- 4.- Sí, desconocido

(49) ¿HA RECIBIDO ALGÚN OTRO TRATAMIENTO PARA EL TIROIDES? |_| | 05083

- 0.- No
- 1.- Intervención quirúrgica
- 2.- Yodo radioactivo

(50) ¿ES EL ENTREVISTADO UN CASO BIEN DIAGNOSTICADO DE PATOLOGÍA TIROIDEA? |_| | 05084

- 0.- No
- 1.- Sí, hipotiroideo
- 2.- Sí, hipertiroideo

MENOPAUSIA

(Sólo para mujeres; asumir que todas las mujeres >= 65 años tienen menopausia).

* (51) ¿A QUÉ EDAD TUVO LA MENOPAUSIA (SE LE RETIRÓ LA REGLA)? |_|_|_|_|_| 05085

- 77.- Hombre, Mujer reglante

(52) CAUSA DE LA MENOPAUSIA |_| | 05086

- 0.- Natural
- 1.- No natural (fármacos, cirugía, irradiación)

EDAD DE LA MADRE AL NACIMIENTO DEL PACIENTE

(53) EDAD DE LA MADRE CUANDO NACIÓ EL ENTREVISTADO.

¿ERA MUY MAYOR SU MADRE CUANDO VD. NACIÓ? ¿QUÉ EDAD TENÍA?|_|_|_|_| 05087

888.- No sabe/falta dato

999.- No preguntado

TABACO

(54) ¿FUMA O HA FUMADO ALGUNA VEZ?|_| 05088

0.- No, nunca

1.- Sí, fuma actualmente

2.- Ha sido fumador, pero ahora no fuma

===== Si puntúa 0, pasar a la pregunta n° 55

¿CUÁNTOS AÑOS APROXIMADAMENTE HA ESTADO FUMANDO?

¿CUÁNTOS CIGARRILLOS/PUROS/PIPAS SE FUMABA AL DÍA DE PROMEDIO?

Si ha dejado de fumar, ¿CUÁNDO DEJÓ DE FUMAR? Si sigue fumando, ¿CUÁNTOS CIGARRILLOS/PUROS/PIPAS SE FUMA AL DÍA DE PROMEDIO EN ESTE ÚLTIMO AÑO?

- **Cigarrillos**
 Consumo actual (en el último año). DIARIO|_|_|_| 05089
 Consumo promedio (antes del último año). DIARIO|_|_|_| 05090
 Edad fin|_|_|_| 05091
 N° años.....|_|_|_| 05092

- **Puros**
 Consumo actual (en el último año). DIARIO|_|_|_| 05093
 Consumo promedio (antes del último año). DIARIO|_|_|_| 05094
 Edad fin|_|_|_| 05095
 N° años.....|_|_|_| 05096

- **Pipas**
 Consumo actual (en el último año). DIARIO|_|_|_| 05097
 Consumo promedio (antes del último año). DIARIO|_|_|_| 05098
 Edad fin|_|_|_| 05099
 N° años.....|_|_|_| 05100

ALCOHOL, OTROS TOXICOS (Excluidas medicación y drogas de abuso)

* (55) ¿BEBE O HA BEBIDO VINO O CUALQUIER OTRO TIPO DE ALCOHOL?|_| 05101

0.- No, nunca

1.- Sí, toma bebidas alcohólicas habitualmente

2.- Sí, toma bebidas alcohólicas ocasionalmente

3.- Ha bebido, pero ahora no bebe

===== Si puntúa 0, pasar a JUICIOS

¿QUÉ TIPO DE BEBIDAS TOMA HABITUALMENTE?

¿CUÁNTO BEBE UN DÍA NORMAL?

¿CUÁNTOS AÑOS HA ESTADO BEBIENDO?

¿CUÁNDO DEJÓ DE TOMAR ALCOHOL?

Anotar literalmente las respuestas del paciente. Con posterioridad, ya se calculará la cantidad de alcohol/día

- **Vino (vasos)**
 Consumo actual (en el último año). DIARIO|_|_|_| 05102
 Consumo actual (en el último año). FIN DE SEMANA|_|_|_| 05103
 Consumo promedio (antes del último año). DIARIO|_|_|_| 05104

Consumo promedio (antes del último año). FIN DE SEMANA |__|__| 05105
 Edad fin |__|__| 05106
 N° años..... |__|__| 05107

- **Cerveza (botellines)** Consumo actual (en el último año). DIARIO |__|__| 05108
 Consumo actual (en el último año). FIN DE SEMANA |__|__| 05109
 Consumo promedio (antes del último año). DIARIO |__|__| 05110
 Consumo promedio (antes del último año). FIN DE SEMANA |__|__| 05111
 Edad fin |__|__| 05112
 N° años..... |__|__| 05113

- **Destilados (copas)** Consumo actual (en el último año). DIARIO |__|__| 05114
 Consumo actual (en el último año). FIN DE SEMANA |__|__| 05115
 Consumo promedio (antes del último año). DIARIO |__|__| 05116
 Consumo promedio (antes del último año). FIN DE SEMANA |__|__| 05117
 Edad fin |__|__| 05118
 N° años..... |__|__| 05119

(56) **¿HA PENSADO VD. ALGUNA VEZ QUE DEBERÍA BEBER MENOS? ¿ES EL ACOHOL DE**

ALGUNA FORMA UN PROBLEMA PARA VD./ÉL-ELLA?

Sólo si responde afirmativamente (o se sospecha objetivamente), preguntar **¿QUÉ TIPO DE PROBLEMA?**. Elaborar los siguientes **JUICIOS** en relación con la bebida

- 0.- No
- 1.- Ocasionalmente
- 2.- Frecuentemente o por largos períodos

- a) *Problemas de salud, caídas o accidentes*..... |__| 05120
- b) *Ha descuidado las comidas, labores del hogar, higiene personal, autocuidado* |__| 05121
- c) *Ha perdido alguna vez un trabajo o ha sido incapaz de trabajar* |__| 05122
- d) *Toma alcohol para dormir*..... |__| 05123
- e) *Intoxicación/embriaguez en el último año* |__| 05124

JUICIO: Los actuales síntomas ¿podrían deberse a intoxicación alcohólica?..... |__| 05125

- 0.- No
- 1.- Parcialmente
- 2.- Enteramente

(57) **¿HA RECIBIDO VD./ÉL-ELLA ALGUNA VEZ TRATAMIENTO O AYUDA PARA EL PROBLEMA DE LA BEBIDA, POR UN MÉDICO, POR ALCOHÓLICOS ANÓNIMOS O ALGUNA OTRA INSTITUCIÓN.**

- a) *Ha recibido tratamiento o ayuda por la bebida* |__| 05126
- b) *Ha sido ingresado alguna vez en un hospital a causa de la bebida* |__| 05127
- c) *Ha tenido alguna vez delirium tremens, ver visiones, temblores, fuertes sacudidas, etc* |__| 05128
- d) *Ha perdido alguna vez la memoria a causa del alcohol* |__| 05129

===== Si el sujeto es menor de 65 años, pasar a **JUICIOS**

(58) **Sólo par mayores de 65 años. DESPUÉS DE CUMPLIR LOS 65, ¿DIRÍA VD. QUE BEBE**

MÁS, MENOS O APROXIMADAMENTE LO MISMO QUE CUANDO ERA JOVEN?..... |__| 05130

- 0.- Sin cambios
- 1.- Se describe disminución a partir de los 65 años
- 2.- Se describe aumento a partir de los 65 años

****JUICIOS**

6.- ANTECEDENTES MEDICO/PSIQUIÁTRICOS FAMILIARES

(1) AHORA QUERÍA PREGUNTARLE POR SU FAMILIA CERCANA, SI NO LE IMPORTA. APARTE DE SUS PADRES, ¿CUÁNTOS HERMANOS HA TENIDO?, ¿ALGUNO GEMELO?, (en caso afirmativo ¿ERAN GEMELOS IDÉNTICOS?), ¿Y CUÁNTOS HIJOS HA TENIDO?

- a) N° hermanos nacidos vivos (incluido el entrevistado):..... |__|__| 06001
- b) N° hermanos gemelos del paciente: |__| 06002
- c) N° hermanos mellizos del paciente: |__| 06003
- d) N° hijos nacidos vivos: |__|__| 06004
- e) N° total parientes 1° grado (padres + hermanos + hijos): |__|__| 06005

(2) YO LE QUIERO PREGUNTAR, SOBRE TODO, POR SUS FAMILIARES MÁS DIRECTOS (PADRES, HERMANOS E HIJOS), ¿ALGUNO DE ELLOS HA PADECIDO ALGUNA ENFERMEDAD DE LAS QUE HEMOS HABLADO ANTERIORMENTE?

Cada columna corresponde a un pariente. Anotar el grado de parentesco según la siguiente codificación (Atención: siempre por línea directa, no valen conyuges):

- 1.- Padre
- 2.- Madre
- 3.- Hermano/a no gemelo
- 4.- Hermano/a gemelo/mellizo
- 5.- Hijo/a
- 6.- Nietos
- 7.- Otros (abuelos, tíos, primos, sobrinos) (Especificar grado de parentesco, si hay varios incluir orden de listado_____)
- 8.- Parentesco dudoso o desconocido
- 9.- No preguntado

Para cada patología:

- 1.- Dudoso
- 2.- Seguro.

GRADO DE PARENTESCO	__ 06006	__ 06015	__ 06024	__ 06033	__ 06042	__ 06051
ACV: POR EJEMPLO, ¿ALGUNO DE ELLOS TUVO PROBLEMAS DE RIEGO/INFARTO/EMBOLIA A LA CABEZA? (formular la pregunta, si es preciso, como se ha hecho en antecedentes médicos)	__ 06007	__ 06016	__ 06025	__ 06034	__ 06043	__ 06052
Edad de comienzo (estimar el posible punto medio)	__ __ __ 06008	__ __ __ 06017	__ __ __ 06026	__ __ __ 06035	__ __ __ 06044	__ __ __ 06053
EPILEPSIA: ¿Y CONVULSIONES/ATAQUES EPILÉPTICOS? (formular la pregunta, si es preciso, como se ha hecho en antecedentes médicos)	__ 06009	__ 06018	__ 06027	__ 06036	__ 06045	__ 06054
DOWN: ¿HA HABIDO ALGÚN CASO DE RETRASO MENTAL/ MONGOLISMO EN LA FAMILIA?	__ 06010	__ 06019	__ 06028	__ 06037	__ 06046	__ 06055
PARKINSON: ¿Y ENFERMEDAD DE PARKINSON? (formular la pregunta, si es preciso, como se ha hecho en antecedentes médicos)	__ 06011	__ 06020	__ 06029	__ 06038	__ 06047	__ 06056
DIABETES: ¿Y DIABETES/AZÚCAR A LA SANGRE? (formular la pregunta, si es preciso, como se ha hecho en antecedentes médicos)	__ 06012	__ 06021	__ 06030	__ 06039	__ 06048	__ 06057
DEMENCIA: AHORA ME GUSTARÍA SABER SI ¿ALGUIEN DE SU FAMILIA LLEGÓ A IRSE DE CABEZA CUANDO FUE MAYOR?	__ 06013	__ 06022	__ 06031	__ 06040	__ 06049	__ 06058
Edad de comienzo (estimar el posible punto medio)	__ __ __ 06014	__ __ __ 06023	__ __ __ 06032	__ __ __ 06041	__ __ __ 06050	__ __ __ 06059

(3) **¿HA HABIDO EN SUS FAMILIARES CERCANOS (PADRES, HERMANOS, HIJOS) ALGUNA OTRA ENFERMEDAD DE NERVIOS O MENTAL, POR EJEMPLO: ¿HA TENIDO ALGUIEN ALGUNA DEPRESIÓN?** Si se sospecha que sí: **¿LLEGÓ A INTENTAR HACERSE DAÑO A SÍ MISMO?**, en caso afirmativo: **¿PUEDE DECIRME CÓMO ERA LA ENFERMEDAD?, ¿FUE TRATADO POR ALGÚN MÉDICO POR ESE PROBLEMA?, ¿CÓMO FUE TRATADO, ¿LLEGÓ A SER HOSPITALIZADO?**

Para las enfermedades mentales, codificar:

Diagnóstico:

- 1.- diagnóstico inseguro.
- 2.- diagnóstico bastante probable.
- 8.- no sabe/no contesta.
- 9.- no preguntado.

Tratamiento:

- 1.- enfermedad no tratada por médico.
- 2.- enfermedad tratada por médico.
- 3.- enfermedad tratada por consultas externas de psiquiatría.
- 4.- enfermedad tratada mediante ingreso psiquiátrico.
- 8.- no sabe/no contesta.
- 9.- no preguntado.

GRADO DE PARENTESCO	<input type="checkbox"/> 06060	<input type="checkbox"/> 06072	<input type="checkbox"/> 06084	<input type="checkbox"/> 06096	<input type="checkbox"/> 06108	<input type="checkbox"/> 06120
DEPRESIÓN: Diagnóstico	<input type="checkbox"/> 06061	<input type="checkbox"/> 06073	<input type="checkbox"/> 06085	<input type="checkbox"/> 06097	<input type="checkbox"/> 06109	<input type="checkbox"/> 06121
Tratamiento	<input type="checkbox"/> 06062	<input type="checkbox"/> 06074	<input type="checkbox"/> 06086	<input type="checkbox"/> 06098	<input type="checkbox"/> 06110	<input type="checkbox"/> 06122
MANÍA: Diagnóstico	<input type="checkbox"/> 06063	<input type="checkbox"/> 06075	<input type="checkbox"/> 06087	<input type="checkbox"/> 06099	<input type="checkbox"/> 06111	<input type="checkbox"/> 06123
Tratamiento	<input type="checkbox"/> 06064	<input type="checkbox"/> 06076	<input type="checkbox"/> 06088	<input type="checkbox"/> 06100	<input type="checkbox"/> 06112	<input type="checkbox"/> 06124
ESQUIZOFRENIA: Diagnóstico	<input type="checkbox"/> 06065	<input type="checkbox"/> 06077	<input type="checkbox"/> 06089	<input type="checkbox"/> 06101	<input type="checkbox"/> 06113	<input type="checkbox"/> 06125
Tratamiento	<input type="checkbox"/> 06066	<input type="checkbox"/> 06078	<input type="checkbox"/> 06090	<input type="checkbox"/> 06102	<input type="checkbox"/> 06114	<input type="checkbox"/> 06126
ALCOHOLISMO: Diagnóstico	<input type="checkbox"/> 06067	<input type="checkbox"/> 06079	<input type="checkbox"/> 06091	<input type="checkbox"/> 06103	<input type="checkbox"/> 06115	<input type="checkbox"/> 06127
Tratamiento	<input type="checkbox"/> 06068	<input type="checkbox"/> 06080	<input type="checkbox"/> 06092	<input type="checkbox"/> 06104	<input type="checkbox"/> 06116	<input type="checkbox"/> 06128
OTROS (especificar): _____:						
Diagnóstico	<input type="checkbox"/> 06069	<input type="checkbox"/> 06081	<input type="checkbox"/> 06093	<input type="checkbox"/> 06105	<input type="checkbox"/> 06117	<input type="checkbox"/> 06129
Tratamiento	<input type="checkbox"/> 06070	<input type="checkbox"/> 06082	<input type="checkbox"/> 06094	<input type="checkbox"/> 06106	<input type="checkbox"/> 06118	<input type="checkbox"/> 06130
SUICIDIO: Diagnóstico	<input type="checkbox"/> 06071	<input type="checkbox"/> 06083	<input type="checkbox"/> 06095	<input type="checkbox"/> 06107	<input type="checkbox"/> 06119	<input type="checkbox"/> 06131

(4) **APARTE DE ESTOS PARIENTES MÁS CERCANOS, ¿ALGÚN OTRO FAMILIAR HA TENIDO PROBLEMAS DE ESE TIPO?, POR EJEMPLO ¿ALGÚN ABUELO, TÍO, PRIMO, ETC?** Si existe alguno, regresar a las tablas anteriores, especificar el parentesco según la codificación dada y completar los ítems que correspondan.

7.- MEDICIONES

TENSION ARTERIAL

(1) **Realizar dos tomas de tensión arterial, espaciadas por un intervalo de 2-3 minutos.**

- a) *Tensión arterial sistólica. Primera medición: (mmHg)*|_|_|_|_| 07001
- b) *Tensión arterial sistólica- Segunda medición: (mmHg)*|_|_|_|_| 07002
- c) *Tensión arterial diastólica. Primera medición: (mmHg)*.....|_|_|_|_| 07003
- d) *Tensión arterial diastólica. Segunda medición: (mmHg)*|_|_|_|_| 07004
- e) *Posición en que fue tomada la T.A*.....|_| 07005
 - 1.- sentado
 - 2.- tumbado

ANTROPOMETRÍA

(2) **Peso** (*Aproximarse hasta 1 decimal*): (Kg)|_|_|_|_|,|_| 07006

JUICIO: Fiabilidad en el dato|_| 07007

- 0.- Seguro (el sujeto se ha pesado recientemente)
- 1.- Dudosos (no lo recuerda con exactitud, da un valor aproximado)

(3) **Altura** (*Aproximarse hasta 1 decimal*): (cm)|_|_|_|_|,|_| 07008

8.- EXPLORACIÓN PSIQUIÁTRICA (GMS-B, HAS)

PREOCUPACION

AHORA, SI NO LE IMPORTA, ME GUSTARÍA PREGUNTARLE POR EL ÚLTIMO MES, ¿CÓMO SE HA SENTIDO DURANTE EL ÚLTIMO MES?. POR EJEMPLO:

(1). **¿LE PREOCUPA ALGUNA COSA?**..... 08001

===== Si no menciona ninguna preocupación, pasar a la pregunta n° 6

(2). **¿DE QUÉ SE PREOCUPA VD.?** Tema o contenido de las preocupaciones, si lo hay.

a) *Su propia salud*..... 08002

b) *La salud de otros*..... 08003

c) *Sus negocios (incluyendo la pensión)*..... 08004

d) *Problemas familiares (aparte de la salud)*..... 08005

(3). Si tiene hijos: **¿Y, EN CONCRETO, HAY ALGO EN LA RELACIÓN CON SUS HIJOS QUE LE PREOCUPE O LE ALTERE? ¿QUÉ ES?**

Alterado o preocupado por las relaciones con sus hijos..... 08006

(4). **¿CUÁNTO SE PREOCUPA VD.?**

a) *Se preocupa mucho (p. ej. de una o dos cosas)*..... 08007

b) *Es preocupadizo, se preocupa de casi todo ahora*..... 08008

(5). **¿ES DESAGRADABLE PREOCUPARSE TANTO?, (¿PUEDE VD. DEJAR DE PREOCUPARSE?, ¿LE VIENEN ESTOS PENSAMIENTOS CONSTANTEMENTE A LA CABEZA?)**

Preocupación desagradable que le viene constantemente a la cabeza o que no puede detener..... 08009

ANSIEDAD GENERAL

* (6). **¿SE ASUSTA VD., SE PONE NERVIOSO? (¿LE OCURRE ESTO ÚLTIMAMENTE?) (¿QUÉ LE HACE SENTIRSE ASÍ?)**

Hay ansiedad o miedo subjetivos, no proporcionales al suceso que los ocasiona..... 08010

(7). **¿HA TENIDO VD. COMO CRISIS O ATAQUES DE MIEDO, (INCLUSO DE PÁNICO_) EN LOS QUE SE HAYA VISTO OBLIGADO A HACER ALGO EN CONCRETO PARA DETENERLOS?**

Episodio crítico de ansiedad que el sujeto intenta detener p. ej. pidiendo ayuda, acudiendo al médico/urgencias, saliendo corriendo de la habitación..... 08011

===== Si no hay crisis de pánico, pasar a la pregunta n° 8

Determinar el n° de crisis de pánico:

a) *En la última semana*:..... 08012

b) *En el último mes*:..... 08013

c) *En el último año*:..... 08014

TENSION

- * (8). *¿ESTÁ CANSADO? (¿EXHAUSTO?) Si responde: No ¿Y POR LA NOCHE?*
Está cansado o exhausto por el día o por la noche. 08015
- (9). *¿TIENE DIFICULTADES PARA RELAJARSE, PARA RELAJAR SU CUERPO?*
Dificultades para descansar (relajarse). 08016
- (10). *¿TIENE DOLOR DE CABEZA? ¿EN QUÉ PARTE? ¿CÓMO SON?* 08017
- 0.- No
 1.- Refiere dolores de cabeza.
 2.- Refiere cefaleas tensionales, por ej: "bandas alrededor de la cabeza", "presión", "tensión en la nuca", "pesadez".

Como dolores tensionales no anotar las migrañas, p. ej., dolor de cabeza unilateral, pulsátil, con distorsión visual y náusea.

IRRITABILIDAD

- (11). *¿ESTÁ VD. ÚLTIMAMENTE MÁS IRRITABLE (ENFADADO)?, ¿Y LE OCURRE A MENUDO?, (¿INCLUSO CADA DÍA?), (¿DURANTE CUÁNTO TIEMPO?)*
 a) *Admite su irritabilidad (enfado).* 08018
 b) *Irritable casi todos los días durante al menos dos semanas en el último mes.* 08019
- (12). *Y CON VD. MISMO, ¿SE ENFADA CON VD. MISMO?*
Se enfada consigo mismo. 08020

SINTOMAS NEUROVEGETATIVOS

- (13). *¿HA NOTADO LOS LATIDOS DE SU CORAZÓN (PALPITACIONES) O SE HA ENCONTRADO TEMBLOROSO EN EL ÚLTIMO MES? (¿CUANDO ESTO NO ERA DEBIDO AL EJERCICIO?) ¿QUÉ SUCEDIÓ?, ¿HA TENIDO OTROS SÍNTOMAS COMO, POR EJEMPLO: SEQUEDAD DE BOCA, DIFICULTADES PARA RESPIRAR, SENSACIÓN DE AHOGO, MALESTAR, DOLOR EN EL PECHO, NÁUSEAS, PROBLEMAS EN LA TRIPA, MAREOS, ESCALOFRÍOS, ETC?*
 a) *Palpitaciones (p. ej, el paciente es consciente de los latidos de su corazón, no debido al ejercicio pero a menudo acompañado de ansiedad.* 08021
 b) *Temblores ligeros o de grado medio debidos a la ansiedad.* 08022
 c) *Otros signos corporales de ansiedad (especificar _____).* 08023

TRASTORNOS SOMATICOS

- (14). *¿QUÉ TAL APETITO TIENE? ¿COME BIEN? (¿HA COMIDO ÚLTIMAMENTE MÁS O MENOS DE LO NORMAL?)* 08024
- 0.- Apetito normal
 1.- Disminución de la apetencia por la comida.
 2.- Aumento de la apetencia por la comida.

===== Si come bien, pasar a la pregunta n° 16.

- (15). *¿A QUÉ SE DEBE? ¿LLEVA PASÁNDOLE ESTO CASI TODOS LOS DÍAS DE ESTE ÚLTIMO MES?*
Mal apetito sin alteración médica conocida y sin náuseas o dispepsia. 08025
Alteración del apetito presente casi todos días durante al menos 2 semanas en el último mes... .. 08026
- 1.- Disminución del apetito
 2.- Aumento del apetito

- * (16). *¿HA PERDIDO PESO EN LOS ÚLTIMOS 3 MESES? (¿HA GANADO PESO?)¿CUÁNTO? ¿Y EN EL ÚLTIMO MES?* 08027

- 0.- No
- 1.- Ha perdido 4.5 Kg o más durante los últimos 3 meses.
- 2.- Ha perdido 4.5 Kg o más durante el último mes.
- 3.- Ha ganado 4.5 Kg o más durante el último mes.

(17). **¿HA TENIDO PROBLEMAS PARA DORMIR ÚLTIMAMENTE? (¿HA TOMADO ALGO PARA DORMIR?) ¿DURANTE CUÁNTO TIEMPO LLEVA OCURRIÉNDOLE? ¿QUÉ SUELE PASAR?**

Problemas o cambio reciente en el patrón de sueño......|_| 08028

===== Si no hay problemas, pasar a la pregunta
n° 22 .

Tipo de alteración.....|_| 08029

- 1.- Padece insomnio la mayor parte de la noche y duerme principalmente durante el día.
- 2.- Marcado insomnio la mayor parte de las noches, durante al menos 2 semanas en el último mes.
- 3.- Marcado y excesivo sueño la mayor parte de las noches, durante al menos dos semanas en el último mes

(18). Sólo si no ha quedado claro, insistir: **PERDONE QUE INSISTA UN POCO. EN CONCRETO ¿HA TENIDO DIFICULTADES PARA CONCILIAR EL SUEÑO, PARA QUEDARSE DORMIDO? ¿PERMANECE DESPIERTO MUCHO TIEMPO?**

Dificultad para conciliar el sueño. Si toma hipnóticos, valorar lo que el entrevistado cree que ocurriría si no los tomara.|_| 08030

(19). **¿SE DESPIERTA POR LA NOCHE?**

Interrupción del sueño por la noche.(Se incluye cuando el entrevistado se despierta tras un sueño ligero y no puede dormirse de nuevo durante más tiempo). Si toma hipnóticos, valorar lo que el entrevistado cree que ocurriría si no los tomara.|_| 08031

(20). **FINALMENTE, ¿SE DESPIERTA TEMPRANO POR LAS MAÑANAS, DEMASIADO TEMPRANO, SIN PODER VOLVERSE A DORMIR? ¿A QUÉ HORA OCURRE ESTO? ¿CUÁL ES SU HORA NORMAL DE LEVANTARSE? ¿CUÁNTAS VECES LE HA OCURRIDO EN LAS ÚLTIMAS SEMANAS?**

Despierta sobre 2 horas o más antes de la hora normal de despertarse y no puede volver a dormirse casi todas las noches durante al menos 2 semanas en el último mes......|_| 08032

(21). **¿POR QUÉ SE DESPIERTA? (¿CUÁL ES LA DIFICULTAD?) ¿ES UN PROBLEMA (FÍSICO), DEL TIPO DE TENER QUE IR AL BAÑO, O POR ALGÚN DOLOR? ¿LE MOLESTA EL RUIDO?**.....|_| 08033

- 0.- Principalmente se debe o procede de una causa física corporal, o ruidos, etc.
- 1.- La dificultad se debe a pensamientos o ánimos alterados, o a la tensión emocional (p. ej., permanece despierto con sentimientos o pensamientos depresivos-ansiosos).

SOLEDAD

* (22). **¿SE SIENTE VD. SÓLO, TIENE SOLEDAD?**

Admite sentirse solo, en soledad (subjetivo).....|_| 08034

===== Si no se siente solo, pasar a la pregunta
n° 25

(23). **ESTA SOLEDAD, ¿LE PREOCUPA, LE AFECTA MUCHO? ¿LA PUEDE EVITAR?**

- a) *Se siente solo, en soledad (subjetivo) y no puede hacer nada por evitarlo.*.....|_| 08035
- b) *Preocupado o deprimido por su actual soledad.*|_| 08036

(24). **Y PARA EL FUTURO, ¿LE PREOCUPA LA POSIBILIDAD (PERSPECTIVA) DE ESTAR (VIVIR) SOLO (SIN OTRAS PERSONAS) EN EL FUTURO?**

Le preocupa estar solo, sin otras personas (objetivo), en el futuro.|_| 08037

DEPRESION

* (25). *¿QUÉ ME DICE DE SU ESTADO DE ÁNIMO?, (¿HA ESTADO VD. BAJO DE ÁNIMOS, INCLUSO TRISTE (DEPRIMIDO, INFELIZ) ÚLTIMAMENTE ?)*

Estado de ánimo deprimido..... |__| 08038

(26). *¿HA LLEGADO A LLORAR ÚLTIMAMENTE? (¿CON QUÉ FRECUENCIA?)*

Ha llorado..... |__| 08039

===== Si ha llorado, pasar a la pregunta n° 29

(27). *¿HA TENIDO GANAS DE LLORAR SIN LLEGAR A HACERLO? (¿CON QUÉ FRECUENCIA?)*

Se ha sentido con ganas de llorar..... |__| 08040

(28). Si el entrevistado no admite estar deprimido, haber llorado o haber querido llorar, **INSISTIR: SE SUELE CONSIDERAR QUE LAS PERSONAS DE EDAD A MENUDO ESTÁN BAJOS DE ÁNIMO, CON TENDENCIA A ESTAR TRISTES PERO, A PESAR DE ELLO, VD. SE ENCUENTRA BIEN, ¿ES ASÍ?**

|__| 08041

===== Si no existen indicios de depresión, pasar a pregunta n° 39.

* (29). *¿ESTÁ VD. ASÍ TODO EL TIEMPO? ¿CUÁNTO LE HA DURADO ESE ESTADO DE ÁNIMO, ESA DEPRESIÓN? (¿SÓLO UNAS POCAS HORAS O MÁS?)*

|__| 08042

- 1.- La depresión, llanto o ganas de llorar dura más de unas pocas horas ocasionales.
- 2.- La depresión, llanto o ganas de llorar está presente la mayor parte del tiempo.

¿DURANTE CUANTO TIEMPO LA HA TENIDO?

Presente durante al menos dos semanas seguidas en el último mes..... |__| 08043

(30). *¿VARÍA SU ESTADO DE ÁNIMO MUCHO EN EL MISMO DÍA, ES CAMBIANTE, FLUCTÚA MUCHO?*

Humor fluctuante..... |__| 08044

(31). *¿A QUÉ HORA DEL DÍA SE SIENTE PEOR?*

- Si en ninguno de los períodos siguientes, puntuar: 0.
- Si es severa durante todo el día, puntuar 1 en los 3 ítems.

a) *Sobre todo por la mañana.....* |__| 08045

b) *Sobre todo por la tarde.....* |__| 08046

c) *Sobre todo por la noche.....* |__| 08047

(32). *¿HAY ALGO QUE ALIVIE SU DEPRESIÓN_ LAS VISITAS, LAS NOTICIAS AGRADABLES, LAS DISTRACCIONES?_ ¿DURANTE CUÁNTO TIEMPO SE ALIVIA?*

|__| 08048

- 1.- Alguna experiencia placentera alivia la depresión, pero las visitas o actividades de entretenimiento no la alivian o sólo la alivian 1 ó 2 horas
- 2.- Anhedonia profunda: nada alivia la depresión.

CULPABILIDAD

(33). *¿TIENDE VD. A REPROCHARSE ALGO, A SENTIRSE POCO ÚTIL_ O INCLUSO A SENTIRSE CULPABLE? Sólo si sugiere que sí, continuar: ¿DE QUÉ? (¿QUIERE DECIR QUE DE*

HECHO SE SIENTE INÚTIL?) (¿CUÁNTO TIEMPO LLEVA SINTIÉNDOSE ASÍ?) (¿CREE Vd. QUE ES RAZONABLE SENTIRSE ASÍ?)

- a) *Excesiva autculpa obvia por "pecadillos" pasados o del presente. (No se incluye una ligera o justificada autculpa).*|_| 08049
- b) *Menciona arrepentimientos del pasado que pudieran o no ser justificables.*|_| 08050
- c) *Se siente inútil o con una severa culpa casi todos los días durante al menos dos semanas.* ..|_| 08051
- d) *Inutilidad o culpa de intensidad delirante la mayoría de los días.*|_| 08052

SUICIDIO

(34). VEO QUE HA ESTADO BAJO DE ÁNIMOS, (resumir los síntomas observados), ¿CÓMO VE (O SIENTE) SU FUTURO? (¿CÓMO CREE QUE LE SALDRÁN LAS COSAS EN EL FUTURO?) (¿QUÉ ESPERA DEL FUTURO?)

No es pesimista, pero no tiene expectativas (vive día a día, "a mi edad no hay futuro") (profundizar en el tema)......|_| 08053

Si es pesimista: ¿POR QUÉ? ¿SE HA SENTIDO REALMENTE DESESPERADO (SIN ESPERANZAS)? Si se evade: ¿HAY ALGO EN SU FUTURO EN LO QUE Vd. NO QUIERA PENSAR?

- a) *Es pesimista, el futuro le parece negro, no ve futuro o su futuro le es inaguantable.*|_| 08054
- b) *Sensación general de desesperación.*|_| 08055
- c) *Pesimismo obviamente justificado por las circunstancias.*|_| 08056

(35). ¿HA LLEGADO A SENTIR QUE LA VIDA NO MERECE SER VIVIDA?

Lo ha sentido.|_| 08057

===== Si no lo ha sentido, pasar a la pregunta n° 39

(36). ¿HA SENTIDO Vd. ALGUNA VEZ QUE PREFERIRÍA ESTAR MUERTO? (PORQUE LA VIDA HA LLEGADO A SER UNA CARGA PARA Vd.) ¿HA QUERIDO ALGUNA VEZ TERMINAR CON TODO? (¿HA PENSADO HACER ALGO AL RESPECTO Vd. MISMO?) (¿SUICIDARSE?)

Ha tenido pensamientos suicidas o ha deseado estar muerto.|_| 08058

===== Si nunca lo ha sentido, pasar a la pregunta n° 39.

(37). ¿CUÁNDO OCURRIÓ ESTO? ¿ULTIMAMENTE? (¿EN EL ÚLTIMO MES?) (¿CUÁNTAS VECES?).....|_| 08059

- 0.- Nunca
- 1.- Alguna vez en el último mes.
- 2.- En el último año.

Los deseos de estar muerto han durado al menos dos semanas en el último mes......|_| 08060

===== Si no lo ha sentido en el último mes, pasar a la pregunta n° 39

(38). ¿LLEGÓ A INTENTAR ALGO AL RESPECTO, HACERSE DAÑO HACE POCO TIEMPO? ¿CUÁNDO? ¿QUÉ HIZO? (¿O QUÉ PLANEÓ HACER?) ¿POR QUÉ PIENSA QUE SE SINTIÓ ASÍ?|_| 08061

- 1.- Ha rechazado el suicidio, pero ha deseado estar muerto, porque la vida es una carga.
- 2.- Ha hecho o planeado algo para suicidarse

****(39). **OBSERVACION**

Parece (al verlo o escucharlo) tenso, preocupado, deprimido o miedoso.|_| 08062

===== Si no presenta estos síntomas, pasar a la pregunta n° 40

a) Parece tenso o preocupado.|_| 08063

b) Se le escucha triste, apagado, pesimista o deprimido.|_| 08064

c) Parece aprensivo o miedoso.|_| 08065

d) Ojos húmedos: llenos de lágrimas o llorando.|_| 08066

LENTITUD

* (40). **¿SE VE VD. (ESTÁ) LENTO EN SUS MOVIMIENTOS (FÍSICOS)?**

Lentitud subjetiva de movimientos.|_| 08067

(41). **¿SE VE VD. CON MUY Poca ENERGÍA (PARA HACER LAS COSAS QUE QUIERE HACER)?
¿CUÁNTO TIEMPO LLEVA OCURRIÉNDOLE? ¿ES VD. ASÍ LA MAYOR PARTE DEL
TIEMPO?**

a) Restricción subjetiva de energía.|_| 08068

b) Presente casi todos los días durante al menos dos semanas.|_| 08069

(42). **¿PUEDE HACER SUS TAREAS O SU ACTIVIDAD HABITUAL?** (Valorar sólo las
restricciones no impuestas por el ambiente).

Hace menos de lo normal|_| 08070

===== Si no hay enlentecimiento, falta de energía o reducción
de actividad, pasar a la pregunta de observación n° 48.

(43). **¿CUÁNDO COMENZÓ ESTE PROBLEMA (EL ENLENTECIMIENTO, LA PÉRDIDA DE
ENERGÍA, LA REDUCCIÓN DE ACTIVIDAD)? ¿LE HA IDO A PEOR EN LOS ÚLTIMOS
MESES?**

Comenzó o empeoró en los últimos 3 meses.|_| 08071

(44). **¿SE SIENTE PEOR EN ALGÚN MOMENTO DEL DÍA?**|_| 08072

0.- No hay diferencias

1.- Lentitud o falta de energía peor por la mañana.

2.- La lentitud o falta de energía aumenta en las últimas horas de la tarde.

(45). **¿ESTÁ PRESENTE CASI TODOS LOS DÍAS?**

La lentitud ha estado presente casi todos los días durante al menos dos semanas.|_| 08073

(46). **¿QUÉ PASA CUANDO ALGUIEN LE VISITA O VD. TIENE QUE SALIR? ¿SE CANSA
DEMASIADO?**

No soporta incluso estas actividades normalmente placenteras.|_| 08074

(47). **¿PERMANECE VD. AHORA MUCHO TIEMPO SENTADO (O MÁS TIEMPO EN LA CAMA DE LO
NORMAL) POR FALTA DE ENERGÍA?**

Está sentado o en la cama por falta de energía.|_| 08075

* (48). **OBSERVACION**

Muy lento en todos sus movimientos.|_| 08076

INTERÉS

(49). **¿SE INTERESA POR LAS COSAS? (¿MANTIENE SUS INTERESES?)**

Tiene menos interés por las cosas de lo que es normal para él/ella.|_| 08077

(50). **¿DISFRUTA VD. CON ALGO?, ¿QUÉ LE GUSTA HACER ÚLTIMAMENTE? (¿HA HABIDO ALGÚN CAMBIO?)**

Prácticamente no disfruta con nada.|_| 08078

===== Si no ha descendido su interés, pasar a la pregunta n° 54.

(51). **¿CUÁNDO NOTÓ VD. ESTA PÉRDIDA DE INTERÉS (o QUE NO DISFRUTA)? ¿CUÁNDO COMENZÓ? ¿HA APARECIDO RECIENTEMENTE? ¿DURANTE CUÁNTO TIEMPO?**|_| 08079

- 1.- Pérdida de interés/disfrute gradual durante algunos años.
- 2.- La pérdida de interés/disfrute ha ocurrido sólo en los últimos 3 meses.

(52). **¿LE PASA CASI TODOS LOS DÍAS?**

Sin interés/disfrute casi todos los días durante al menos 2 semanas el último mes.|_| 08080

(53). **¿Y A QUÉ SE DEBE?, ¿LO SABE?, CONSIDERA QUE SE DEBE A ESTAR DEPRIMIDO O NERVIOSO?**

Demasiado deprimido o nervioso.|_| 08081

CONCENTRACION

* (54). **¿CÓMO ESTÁ DE CONCENTRACIÓN ?** Sólo sondear.

¿PUEDE VD. CONCENTRARSE, POR EJEMPLO, EN UN PROGRAMA DE T.V. (RADIO, PELÍCULA)? (¿PUEDE VD. VERLO-ESCUCHARLO ENTERO?) (¿LE OCURRE A MENUDO?)

Dificultad de concentración para el entretenimiento.|_| 08082

(55). **¿LEE VD.? ¿PUEDE CONCENTRARSE EN LO QUE LEE? (¿LE OCURRE A MENUDO?)**

Dificultad de concentración en la lectura.|_| 08083

===== Si no existen dificultades, pasar a la pregunta n° 57

(56). **¿CUÁNTO TIEMPO LLEVA ESTO MOLESTÁNDOLE?**

Dificultad de concentración en cualquiera de sus formas casi todos los días durante al menos dos semanas.|_| 08084

* (57). **OBSERVACION**

Dificultad obvia de concentración en la entrevista.|_| 08085

DIFICULTADES DEL PENSAMIENTO

(58). **OBSERVACION**

a) *Parece confuso (se le mezclan los pensamientos, no puede pensar claramente).....|_| 08086*

b) *Parece indeciso|_| 08087*

DUELO Y ACONTECIMIENTOS VITALES

(59). **ME HA DICHO VD. QUE ESTÁ DEPRIMIDO/TIENE PROBLEMAS DE MEMORIA/ETC. ¿A QUÉ LO ATRIBUYE VD. Y, EN CONCRETO, ¿PUEDO PREGUNTARLE SI ALGUIEN CERCANO A VD. /ÉL-ELLA HA MUERTO RECIENTEMENTE? ¿DE QUIÉN SE TRATABA? ¿CUÁNDO SUCEDIÓ?**

- a) Padre, hermano o hijo fallecido|_| 08088
- b) Otra persona, muy próxima al paciente ha fallecido|_| 08089
- 0.- No ha fallecido nadie.
- 1.- En las últimas 6 semanas.
- 2.- Más de 6 semanas pero menos de 6 meses.
- 3.- Más de 6 meses pero menos de 3 años.
- 4.- Más de 3 años.

Especificar el tiempo transcurrido _____

(60). **¿HA SUCEDIDO ALGUNA OTRA COSA RECIENTEMENTE QUE LE HAYA CONTRARIADO / INQUIETADO SERIAMENTE? (¿QUÉ SUCEDIÓ? ¿ CUÁNDO SUCEDIÓ?), ¿LE HA IMPEDIDO SU PREOCUPACIÓN HACER ALGUNA DE LAS COSAS QUE HARÍA NORMALMENTE (ACTIVIDADES SOCIALES, ETC)?**

- a) El acontecimiento altera seriamente la rutina normal.....|_| 08090
- b) Anotar cuánto hace que ocurrió el acontecimiento (nº meses)|_|_|_| 08091
- c) Valorar si el acontecimiento principal precede al episodio actual de enfermedad.|_| 08092

Especificar el acontecimiento _____

JUICIOS:

Independientemente del tiempo que hace que ocurrió el acontecimiento, casi todos los actuales síntomas pueden ser atribuidos:

- a) a la pérdida de una persona cercana.|_| 08093
- b) a la pérdida de un animal de compañía.|_| 08094
- c) al serio / importante acontecimiento vital distinto del duelo (valorado más arriba).....|_| 08095

Teniendo en cuenta la severidad de la pérdida y el lapso de tiempo, esto no puede considerarse un duelo normal. (Ej: hay una enfermedad depresiva superpuesta, no consigue reconciliarse con la pérdida, etc.).|_| 08096

- 0.- Normal
- 1.- Probablemente anormal
- 2.- Definitivamente anormal.

PERSECUCION

(61). **¿CÓMO SE LLEVA CON LA GENTE NORMALMENTE?¿LE HACEN SENTIRSE MAL FÁCILMENTE?**

- Se siente mal fácilmente.....|_| 08097

(62). **A VECES NOS DICEN LAS PERSONAS (DE EDAD) QUE ALGUNA VEZ SIENTEN QUE LA GENTE ESTÁ HABLANDO MAL DE ELLOS, ¿LE HA OCURRIDO A VD.? Si sugiere que sí, preguntar: ¿HA LLEGADO A PENSAR QUE SE RÍEN DE VD.?**

- Ha tenido esa sensación.|_| 08098

===== Si la anterior pregunta puntúa 0, pasar a pregunta nº **64**

(63). **¿CREE QUE REALMENTE ES CIERTO O ES QUIZÁS UNA FORMA DE PENSAR SUYA? (¿ESTÁ VD. SEGURO?)**.....|_| 08099

- 1.- Probablemente no es verdad.
- 2.- Considera que es cierto.
- 3.- Está convencido de que es cierto.

* (64). **NO ESPERAMOS QUE SE TRATE CON TODO EL MUNDO PERO ¿HAY ALGUIEN ESPECIAL -NO NECESITA DECIRME QUIÉN- CON QUIEN TENGA PARTICULAR DIFICULTAD PARA RELACIONARSE?**

Hay alguna/varias personas. |_|_| 08100

(65). **OBSERVACION**

Parece indebidamente suspicaz. |_|_| 08101

DISTORSION DE LA PERCEPCION

(66). **¿LE ESTÁ OCURRIENDO ÚLTIMAMENTE ALGUNA COSA RARA O EXTRAÑA, ALGO QUE NO PUEDE EXPLICAR? ¿ME PUEDE PONER ALGÚN EJEMPLO?. YO LE AYUDO, POR EJEMPLO, ¿ESTÁ SINTIENDO, VIENDO, OYENDO, ETC. ALGO RARO?**

Cree que le sucede algo extraño. |_|_| 08102

Especificar tipo de alucinaciones: _____

JUICIO:

a) Tiene otros delirios. Especificar: _____ |_|_| 08103

b) Tiene otras alucinaciones. Especificar: _____ |_|_| 08104

c) Tiene otros síntomas psicóticos. Especificar: _____ |_|_| 08105

Quando el entrevistado es valorado como "caso" psiquiátrico, es decir, cuando hay alguna psicopatología relevante como: deterioro cognoscitivo, depresión, ansiedad, psicosis (ideas delirantes, alucinaciones, etc), independientemente del diagnóstico, se continúa explorando la historia del trastorno actual (si se trata de un caso de deterioro cognoscitivo, recoger la información de un informador externo fiable).

Quando el entrevistado no es caso, preguntar por posibles enfermedades psiquiátricas pasadas.

9.- ANTECEDENTES PSIQUIÁTRICOS PERSONALES

Si la enfermedad documentada hasta ahora no parece ser un trastorno depresivo, preguntar: **Y, EN CONCRETO, ¿HA TENIDO VD. ALGUNA DEPRESIÓN?, ¿CÓMO FUE?**

Para explorar cualquier otra enfermedad psiquiátrica, utilizar la pregunta siguiente: **¿APARTE DE LO QUE ME HA CONTADO, HA SUFRIDO EL/ELLA-VD., ALGUNA VEZ OTRA ENFERMEDAD O PROBLEMA DE NERVIOS, EMOCIONAL O PSIQUIÁTRICO? (En caso afirmativo ¿CÓMO FUE?)**

Cada columna corresponde a una enfermedad psiquiátrica. En caso de "Otros" especificar diagnóstico: _____

	Demencia y déficit cognitivo	Depresión Actual	Antecedentes de Depresión	Otras
DIAGNÓSTICO: Sólo cuando éstos parezcan haber sido dados al informador/sujeto por un médico; en caso contrario puntuar 88) (ver glosario):	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 09001	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 09012	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 09024	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 09036
COMIENZO: <i>VD. ME HA DICHO QUE ESTÁ DEPRIMIDO/NERVIOSO, ETC., ¿CUÁNDO NOTÓ VD. QUE ALGUNA COSA IBA MAL?</i> Puntuar la duración en semanas	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 09002	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 09013		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 09037
<i>Edad al comienzo del primer episodio de enfermedad.</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 09003		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 09025	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 09038
<i>Edad al comienzo del último episodio de enfermedad.</i>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 09014	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 09026	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 09039
Nº EPISODIOS PREVIOS: <i>¿CUÁNTAS (ENFERMEDADES) (EPISODIOS) COMO LA ACTUAL HA TENIDO?</i> Puntuar el n.º de enfermedades con al menos 4 semanas de normalidad entre ellas. (no contar la enfermedad actual). 0.- 0; 1.- 1; 2.- 2; 3.- 3; 4.- 4 ó más			<input type="checkbox"/> 09027	<input type="checkbox"/> 09040
FORMA DE COMIENZO: <i>¿SUCEDIÓ DE REPENTE, O VINO LENTAMENTE?</i> Valorar el comienzo. 1.- sucedió en un máximo de 24 horas. 2.- más de un día, pero menos de una semana. 3.- una semana o más, pero menos de un mes. 4.- un mes o más.	<input type="checkbox"/> 09004	<input type="checkbox"/> 09015	<input type="checkbox"/> 09028	<input type="checkbox"/> 09041
EVOLUCIÓN DESDE INICIO: <i>¿HA EMPEORADO O HA MEJORADO, DESDE QUE COMENZÓ EL PROBLEMA?</i> 1.- Se describe un deterioro. 2.- Se describe una mejoría. 3.- No hay cambios o muy pequeños en la condición descrita.	<input type="checkbox"/> 09005	<input type="checkbox"/> 09016	<input type="checkbox"/> 09029	<input type="checkbox"/> 09042
EMPEORAMIENTOS/EXACERBACIONES: Si hubo empeoramiento: <i>¿CUÁNDO COMENZÓ ESE EMPEORAMIENTO?</i> 0.- sin exacerbaciones sintomáticas 1.- en los últimos 3 días 2.- 4-7 días 3.- 8-28 días 4.- Más de 28 días	<input type="checkbox"/> 09006	<input type="checkbox"/> 09017		<input type="checkbox"/> 09043

<p>PERÍODOS NORMALIDAD: DURANTE EL/LOS PERÍODO/S DE MEJORÍA, ¿SE ENCONTRABA TOTALMENTE BIEN? Si dice que sí, ¿CON QUÉ FRECUENCIA HA SUCEDIDO ESTO? 0.- Nunca 1.- una vez 2.- dos veces 3.- tres veces 4.- cuatro o más</p>		<p>_____ 09018</p>	<p>_____ 09030</p>	<p>_____ 09044</p>
<p>CAMBIOS SINTOMÁTICOS: LOS SÍNTOMAS QUE ME HA COMENTADO, ¿HAN SIDO/FUERON LOS MISMOS/IGUALES DESDE QUE COMENZÓ EL PROBLEMA? 1.- Los síntomas han sido de un tipo particular (aunque pueden haber mejorado o empeorado, p. ej.: depresión, euforia o síntomas orgánicos). 2.- Los síntomas han sido de diferentes tipos, p. ej.: depresión seguida de confusión. Especificar:_____</p>	<p>_____ 09007</p>	<p>_____ 09019</p>	<p>_____ 09031</p>	<p>_____ 09045</p>
<p>TRATAMIENTO: POR CIERTO, ¿QUIÉN LE ATIENDE/ATENDIÓ, QUIÉN LE TRATA/TRATÓ SU PROBLEMA? 0.- No fue tratado. 1.- Tratado por médico de familia. 2.- Atendido en consulta, ambulatorio por psiquiatra. 3.- Ingresado en hospital. Especificar:_____</p>	<p>_____ 09008</p>	<p>_____ 09020</p>	<p>_____ 09032</p>	<p>_____ 09046</p>
<p>TTO. FARMACOLÓGICO: ¿LE HAN RECETADO ALGUNA MEDICACIÓN POR ESTE PROBLEMA?, ¿LE PRODUJO ALGUNA MEJORÍA? Valorar la respuesta al tratamiento: 0.- Ninguno 1.- Respuesta pobre 2.- Buena 3.- Muy buena</p>	<p>_____ 09009</p>	<p>_____ 09021</p>	<p>_____ 09033</p>	<p>_____ 09047</p>
<p>TTO. ELECTROCONVULSIVO (TEC): ¿Y ALGÚN OTRO TIPO DE TRATAMIENTO, ELÉCTRICO, ETC? Valorar la respuesta al tratamiento TEC: 0.- Ninguno 1.- Respuesta pobre 2.- Buena 3.- Muy buena</p>	<p>_____ 09010</p>	<p>_____ 09022</p>	<p>_____ 09034</p>	<p>_____ 09048</p>
<p><i>La forma evolutiva que más se ajusta al paciente es</i> (ver glosario): 1. Deterioro lento progresivo. 2. Deterioro escaleriforme. 3. Fase única. 4. Episodios repetidos con períodos de normalidad. 5. Trastorno bipolar. 6. Fluctuaciones sin recuperación entre ellas 7. Brotes (esquizofrenia). 8. Desarrollo (paranoia, trast. personalidad).</p>	<p>_____ 09011</p>	<p>_____ 09023</p>	<p>_____ 09035</p>	<p>_____ 09049</p>

10.- STATUS FUNCIONAL

INCAPACIDAD FISICA

JUICIOS:

El paciente ¿está enfermo físicamente en el momento actual (en contraste con estar|_| 10001 incapacitado por una antigua enfermedad)?.

- 0.- No
- 1.- Leve
- 2.- Moderadamente grave
- 3.- Enfermedad grave

¿Podría la enfermedad física (no intoxicación por alcohol o drogas) ser una explicación |_| 10002 suficiente para los síntomas mentales o psiquiátricos, por ejemplo, delirio debido a una infección aguda?.

- 0.-No
- 1.- Probablemente no
- 2.- Bastante probable
- 3.- Casi seguro

Si el paciente es sordo (puntuar mientras necesite ayuda en la audición ("hearing aid")). |_| 10003

- 0.- Oye bien
- 1.- Oye la entrevista con dificultad
- 2.- Casi toda la conversación tiene que hacerse gritando o repitiendo varias veces
- 3.- Casi totalmente sordo
- 4.- Totalmente sordo

(1) ¿CUÁNTAS VECES HA SALIDO VD./EL-ELLA FUERA DE CASA EN EL ULTIMO MES? |_| 10004 (En caso de ninguna, aclarar el motivo)

- 0.- Alguna
- 1.- No puede valerse por sí mismo y nadie le ayuda.
- 2.- No podría valerse por sí mismo, incluso con ayuda.
- 3.- Puede valerse pero no sale de casa.
- 4.- Podría valerse con ayuda y teniéndola disponible no hace uso de ella.

(2) Realizar las preguntas mínimas necesarias para rellenar las siguientes tablas:

Para los ítems de la tabla, utilizar el código siguiente:

- 0.- Independiente
- 1.- Precisa ayuda
- 2.- Dependiente
- 3.- Nunca lo hace
- 8.- No consta
- 9.- No preguntado

Uso de pequeñas cantidades de dinero (Lawton)	_ 10005
Realizar llamadas telefónicas (Lawton)	_ 10006
Uso del transporte público (Lawton)	_ 10007
Responsabilizarse de la toma de medicación (Lawton)	_ 10008
Orientarse en calles familiares (Lawton)	_ 10009
Realizar tareas domésticas sencillas (hacer café, uso de electrodomésticos)(Lawton)	_ 10010
Preparar las comidas (Lawton)	_ 10011
Lavar la ropa (Lawton)	_ 10012

Para los ítems de la tabla, utilizar el código siguiente:

- 0.- Independiente
- 1.- Precisa ayuda
- 2.- Dependiente
- 8.- No consta
- 9.- No preguntado

Orientarse dentro de casa	_ 10013
Incontinencia (Katz)	_ 10014
Vestirse (Katz)	_ 10015
Lavarse (Katz)	_ 10016
Alimentarse (Katz)	_ 10017
Ir al servicio (Katz)	_ 10018
Trasladarse (cama, silla, coche) (Katz)	_ 10019

Para los ítems de la tabla, utilizar el código siguiente:

- 0.- Lo habitual
- 1.- Ha disminuido
- 2.- Ha cesado
- 8.- No consta
- 9.- No preguntado

Participación en actos sociales o comunitarios	_ 10020
Habilidades especiales, aficiones o hobbies	_ 10021

11.- PREGUNTAS AL INFORMANTE

Si existen dudas del rendimiento del paciente en la exploración cognoscitiva o el paciente no ha colaborado lo suficiente, hacer las preguntas necesarias (a ser posible una única pregunta) al informante para contestar lo siguiente

¿SE HA UTILIZADO UN INFORMANTE? y en caso afirmativo ¿QUIÉN?|_| 11001

- 0.- No existe informante
- 1.- El cónyuge
- 2.- Un hijo
- 3.- Otro familiar
- 4.- Otra persona (vecino, amigo, religiosa, etc.)

===== Si no existe ningún informante, pasar a **JUICIOS**

MEMORIA:|_| 11002

- 0.- No dificultades.
- 1.- Dificultades de memoria notables pero no hay cambios en los últimos 1 ó 2 años
- 2.- Dificultades de memoria notables que ha empeorado en los últimos 1 ó 2 años

TIPO DE OLVIDOS:|_| 11003

- 0.- No tiene olvidos.
- 1.- El sujeto olvida repetidamente donde deja las cosas
- 2.- El sujeto olvida los nombres de amigos y miembros de la familia.
- 3.- El sujeto olvida repetidamente donde deja las cosas y olvida los nombres de amigos y familiares

DISFASIA:|_| 11004

(Dificultades para usar o encontrar la palabra exacta en una conversación, o incluso ha parecido confuso a la hora de usarlas).

- 0.- No
- 1.- Sí

CONCIENCIA DE ENFERMEDAD:|_| 11005

(El paciente no se da cuenta de que está enfermo)

- 0.- No
- 1.- Sí

DESDE QUE ESTÁ ENFERMO, HA CAMBIADO SU MANERA DE SER:|_| 11006

- 0.- Sin cambios.
- 1.- Más irritable.
- 2.- Muestra falta de interés o afecto
- 3.- Excesivamente suspicaz o desconfiado respecto a los demás.
- 4.- Acusa a los familiares/cuidadores de tratarle mal, de robarle, etc.

*** JUICIOS**

- 0= No es cierto
- 1= Probablemente
- 2= Claramente, es cierto

a) El paciente, en el estado cognoscitivo en que ahora se encuentra, no podría desarrollar su trabajo habitual.|_| 11007

b) El actual estado cognoscitivo del paciente data del nacimiento o se debe a patología anterior (sugiere oligofrenia) y no se debe a enfermedad mental en los últimos años (que sugeriría demencia o similar)|_| 11008

12.- CONSIDERACIONES FINALES

¿LE HA OCURRIDO ALGUNA OTRA COSA DURANTE ESTE ÚLTIMO MES QUE YO NO LE HAYA PREGUNTADO O INCLUIDO EN ESTA ENTREVISTA?

Anotar aquí cualquier punto que parezca ser importante o no usual, referente a la entrevista, no incluido en el programa. Valorar siempre que sea posible toda información contemplada aquí en su ítem adecuado. Por favor, usar esta sección para describir completamente la psicopatología no valorada adecuadamente en el programa, o cuando se dude de su adecuada o apropiada valoración.

¡¡ATENCIÓN!! Esta sección deberá leerse!! , UTILICE LETRAS MAYUSCULAS.

!!! ATENCION!!!

Formular la pregunta de *SITUACION ECONOMICA*==> **PAGINA 3** (Sección 2)

EN CASO DE POSIBLE "CASO", ¿ACEPTARIA UNA ENTREVISTA CON UN MEDICO ESPECIALISTA?

=No; =Sí

13.- ÍTEMS OBSERVACIÓN GMS

PUNTAJES CONDUCTUALES

(Códigos: 0 1 2 8 9)

Puntuar los ítems siguientes sólo si la entrevista no ha sido completada

- DEPRESIÓN:** Parece triste o afligido o deprimido..... 13001
- DEPRESIÓN:** Ojos húmedos: lleno de lágrimas o llorando. 13002
- MUY LENTO EN TODOS SUS MOVIMIENTOS** 13003
- DIFICULTADES DE PENSAMIENTO:** Parece confuso..... 13004
- DIFICULTADES DE PENSAMIENTO:** Parece indeciso 13005
- INCOMODIDAD SOCIAL:** Parece indebidamente suspicaz 13006
- CONCENTRACIÓN:** Dificultad clara para concentrarse en la entrevista 13007

EXPRESION EMOCIONAL DISMINUIDA:

- a) Cara inexpresiva. No muestra expresión en la conversación..... 13008
- b) Voz monótona. No se muestra expresivo en la conversación. 13009
- c) No hay gestos acompañantes al habla 13010
- d) No se muestra una emoción apropiada cuando se comentan ideas normales o delirantes las cuales normalmente producirían algún tipo de emoción..... 13011
- e) Estado de ánimo uniformemente aplanado, independientemente del tono de la conversación (indiferencia, aceptación apática)..... 13012

EXPRESIÓN EMOCIONAL EXCESIVA:

- a) Pequeños accesos incontrolables de llanto. 13013
- b) Pequeños accesos incontrolables de risa. 13014

RISA:

- a) Exaltado, eufórico, aunque quizás esté cambiando hacia irritabilidad o depresión..... 13015
- b) Alegría contagiosa. 13016

DESCARADO: bromas estúpidas, comentarios poco serios 13017

POCO COOPERADOR etc.: Intenta comenzar una riña o discusión 13018

ABANDONO PERSONAL:

- a) Las ropas están sucias, desarregladas o huelen mal..... 13019
- b) Pelo despeinado, enredado o enmarañado. 13020
- c) Sin afeitarse, con mocos en la nariz, cara sucia, etc. 13021

CONDUCTA: Inquieto:

- a) Se mantiene sin estar quieto o torciéndose en el asiento. 13022
- b) Se levanta y se mueve alrededor sin descanso. 13023

MOVIMIENTOS ESPECIALES:

- a) Movimientos coreiformes (movimientos involuntarios de la cabeza, cuerpo o miembros en reposo continuos, sin propósito, espasmódicos). 13024
- b) Movimientos atetósicos (movimientos de la lengua, mandíbulas o miembros continuos, sin propósito, lentos, retorcidos). 13025
- c) Movimientos parkinsonianos (temblor de las manos repetido y regular característico en reposo. Descrito como "contar monedas", como si el entrevistado estuviera contando monedas entre el pulgar y la punta de los dedos). 13026

BIZARRO, RARO:

- a) Movimientos estilizados, algo más que balancearse en la silla o balancear los pies. 13027
- b) Movimientos repetitivos estereotipados, p. ej.: moverse en la silla, frotando cosas, etc. 13028
- c) Toma posturas extrañas sin ninguna razón aparente. 13029

PÉRDIDA DE LA NORMAL COMPOSTURA SOCIAL:

- a) Deliberadamente rasga, arroja o rompe algo. 13030
- b) Se toca los genitales, mete el dedo en la nariz, eructa, etc. 13031
- c) Se desnuda o exhibe sus genitales. 13032
- d) Hace sugerencias sexuales o insinuaciones al entrevistador. 13033
- e) Palabras o gestos obscenos. 13034

HABLA: Restricción de la cantidad:

- a) El paciente está totalmente mudo, pronuncia no más de media docena de palabras reconocibles en respuestas a las preguntas en el curso de la entrevista. No incluir los comentarios en alto que se hace a sí mismo. 13035
- b) El paciente frecuentemente deja de contestar. Hay que repetir las preguntas. No puntuarlo si las respuestas del enfermo son inaudibles o incomprensibles. 13036

HABLA: Incoherencia:

- a) Calidad vaga y amorfa del habla. No se completa con pensamientos o ideas - Las ideas parecen cambiar de un tema a otro o fundirse unos con otros. El paciente habla de manera bastante libre pero vaga ambiguamente, de tal modo que las ideas comunicadas no son claras -habla vaga, cambiante de una idea a otra o de un tema a otro. 13037
- b) Irrelevante. El contenido de las respuestas a veces tiene poca relación, si tiene alguna, con lo que se le ha preguntado (No incluir el habla cambiante de un tema a otro o incoherente). 13038
- c) Habla circunstancial: da muchos detalles innecesarios pero al final alcanza el objetivo que se propone en el habla. 13039
- d) Divagante: habla sin apuntar a un tema concreto, divagando, pero las ideas están razonablemente bien formadas. 13040

RITMO DEL HABLA:

- a) Habla extremadamente rápida pero puede ser interrumpido. 13041
 - b) Presión del habla: demasiadas palabras, rápido y con pausas infrecuentes y un flujo incontrolado. Habla y habla y se resiste a ser interrumpido. 13042
 - c) "Fuga de Ideas": Una idea sugiere a otra en rápida sucesión, de tal modo que el paciente pronto ha perdido el hilo de la conversación. 13043
 - d) Lentitud: Habla muy lenta. Pausas muy bien delimitadas entre palabras. 13044
 - f) Largas pausas antes de contestar a un rasgo característico. 13045
- HABLA: CONTENIDO: Bromas frecuentes, chistes. 13046**

- PERSEVERACIÓN: Repite las respuestas inapropiadamente.**..... 13047
- JUICIO: Los problemas de memoria son más prominentes que los problemas de pensamiento, p. ej. más dificultad para recordar cosas que para deducirlas.** 13048

DIFICULTADES DE COMUNICACION

(Códigos: 0 1 8 9)

- DIFICULTADES DE COMUNICACIÓN NO PATOLÓGICAS:** 13049
*Valorar solamente si contribuyen claramente a las dificultades de comunicación:
 (Extranjero. Por ejemplo, español pobre y entrecortado, se precisa intérprete, marcado acento extranjero ó Español que habla aragonés, catalán, gallego... y mal castellano)*

DEFECTOS FÍSICOS: *No valorar aquí los defectos de memoria:*

- a) Disfasia (debida a la lesión cerebral, no usa/comprende bien las palabras). 13050
- b) Disartria. (No articula o pronuncia bien las palabras por lesión a nivel cerebral)..... 13051
- c) Disartria (lesión en los órganos fonadores). 13052
- d) Pérdida de dientes..... 13053
- g) Sordera grave..... 13054
- h) Ceguera (casi total)..... 13055
- i) Tartamudeo. 13056
- j) Mutismo debido a un defecto físico. 13057
- k) Debilidad, cansancio, flojera graves..... 13058
- l) Otros..... 13059
- m) Oligofrenia/baja inteligencia. 13060

CONDUCTAS ESPECÍFICAS:

- a) Por ejemplo, hostil, se niega a contestar, objeta las preguntas, reacio a ser entrevistado..... 13061
- b) Fatiga razonable. 13062
- c) Vago, evasivo, respuestas ambiguas. Se contradice él mismo, circunstancial (añade detalles innecesarios, pero alcanza el objetivo al final). 13063
- d) Confuso pero NO incoherente. 13064
- f) Murmullos, susurros, voz débil..... 13065
- g) Farfulleo no debido a defecto físico o drogas. 13066
- h) Otros. Especificar: _____ 13067
- i) Condiciones desfavorables durante entrevista (ruidos, etc), que pueden distraer. 13068
- j) El paciente se duerme repetidamente y hay que despertarle. 13069
- k) El paciente parece adormilado en general, pero no se llega a quedar dormido realmente. 13070

DIFICULTADES DE COMUNICACIÓN PATOLÓGICAS:

- a) Defecto de memoria (Claro): Por ejemplo, desorientado, gran pérdida de memoria, clara amnesia temporal e incapaz de recordar sucesos relevantes..... 13071
- b) Defecto de memoria (dudoso): P. ej., recuerdos vagos, se queja, no convincentemente, de no poder recordar algo, hace pequeños esfuerzos para recordar, memoria no disminuida para tópicos neutrales..... 13072
- c) Incoherente con conciencia clara: P. ej., irrelevante o bizarro o respuestas impensadas, ideas no asociadas, charla incoherente, neologismos, perseverancia, fuga de ideas. 13073

CONDUCTA VÍVIDAMENTE PATOLÓGICA:

- a) P. ej., mantiene su postura ante delirios o alucinaciones..... 13074

- b) Incorpora al entrevistador en sus delirios..... 13075
- c) Posturismo (mantiene una postura de cualquier parte del cuerpo extraña o poco común repetidamente o durante varios minutos seguidos), conducta bizarra.. 13076
- d) Habla para él coherentemente, habla a voces..... 13077
- e) Lloro/grita de manera incontrolable..... 13078
- f) Habla a presión (no se le puede interrumpir, no deja intervenir al entrevistador) 13079
- g) Gran suspicacia 13080

CONDUCTA AMBIGUAMENTE PATOLÓGICA:

- a) Por ejemplo, mutismo no debido a defecto físico..... 13081
- b) Suspica, negativista (hace claramente lo contrario de lo que el entrevistador le pide o pregunta)..... 13082
- c) Distanciamiento o apatía posiblemente debidos a indiferencia o a una profunda depresión.. 13083
- d) Muy hablador, pero no habla a presión.. 13084
- e) Falta de introspección (insight). Niega totalmente los síntomas o la enfermedad..... 13085
- f) Excitado, agitado, o claramente gozoso/ eufórico (no puede quedarse quieto en la silla, o interrumpe frecuentemente con bromas u observaciones)..... 13086
- g) Preocupado por experiencias internas no declaradas u ocultas (preocupación inespecífica)..... 13087
- h) Distraibilidad (la atención del entrevistado es atraída frecuentemente por eventos del entorno triviales e irrelevantes)..... 13088

INTOXICACIÓN MEDICAMENTOSA

Los síntomas psicopatológicos del sujeto podrían ser debidos a intoxicación por fármacos:..... 13089

- 0.- No
- 1.- Posiblemente
- 2.- Muy probablemente

14.- FIABILIDAD

JUICIO:

Valorar si hay ERRORES o números 8 en las secciones de orientación o memoria, o si hay numerosos 8s en el resto de la entrevista.

- Errores cometidos con conciencia clara (no durmiéndose, o bajo la influencia del alcohol o drogas o delirio debido a enfermedad física aguda):
 - a) Debidos a agitación, depresión, euforia, etc..|_| 14001
 - b) Debidos a un defecto de memoria..|_| 14002
- Errores cometidos con obnubilación de la conciencia (por ej., el entrevistado se estaba durmiendo, bajo la influencia de alcohol, drogas o delirio debido a enfermedad física aguda ... |_| 14003
- La reacción del entrevistado hacia los errores fue poco intensa, indiferente o eufórica |_| 14004

VALORACIÓN GLOBAL DE LA CONFIANZA EN LOS DATOS.....|_| 14005

- 0.- **razonable** (las respuestas dadas por el entrevistado pueden considerarse apropiadas para más o menos todas las preguntas).
- 1.- **pocas dudas.**
- 2.- **dudas moderadas.**
- 3.- **dudas graves.** (el entrevistador considera que el entrevistado fue incapaz o no quiso dar respuestas que pudieran considerarse apropiadas a la mayor parte de las preguntas)
- 4.- **sin valor.** (respuestas más o menos impensadas, dadas al azar).

SI SE DUDA:.....|_| 14006

Aparte de las dificultades de comunicación las dudas del entrevistador se deben relativamente a:

- 0.- No hay dudas.
- 1.- Exageración o tendencia a decir "sí" indiscriminadamente.
- 2.- Minimización o tendencia a decir "no" indiscriminadamente.

16.-DIAGNÓSTICO PSIQUIÁTRICO

ESTE ENTREVISTADO ¿ES UN CASO DE DEMENCIA?..... 16001

- 0.- no caso
- 1.- "border line" no caso
- 2.- caso leve
- 3.- caso moderado
- 4.- caso grave

DIAGNOSTICOS GMS-HAS

	Diagnóstico	Código	Certeza	Grado	Pronóstico
PRINCIPAL		16002	16003	16004	16005
PRINCIPAL ALTERNATIVO		16006	16007	16008	16009
SECUNDARIO		16010	16011	16012	16013
TERCIARIO		16014	16015	16016	16017

CODIGOS:

CERTEZA (seguridad) diagnóstica:

- 1.- no hay dudas razonables
- 2.- probablemente correcto
- 3.- difícil de asegurar, pero en conjunto probable
- 4.- muy incierto, pero las alternativas pertenecen a la misma categoría

GRADO DE LA ENFERMEDAD:

- 1.- leve
- 2.- moderado
- 3.- grave

PRONÓSTICO estimado:

- 1.- debería recuperarse satisfactoriamente sin tratamiento o intervención específica.
- 2.- debería mejorar satisfactoriamente sin tratamiento o intervención específica.
- 3.- debería recuperarse completamente con tratamiento o intervención específica.
- 4.- debería mejorar con tratamiento o intervención específica.
- 5.- poco probable que se mejore o recupere con cualquier tipo de intervención.
- 6.- probablemente se deteriore a pesar de toda intervención.

ANEXO B

SECCIÓN 18 – ENTREVISTA ZARADEMP –II, -III Y –IV

18.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DEMENCIA DSM-IV

A continuación aparecen listados y ordenados los datos de la exploración cognoscitiva en función de los criterios DSM-IV. Marcar Sí = 1 o No =0 para cada uno de los ítems individuales y si se cumplen o no cada uno de dichos criterios (en negrita aparecen los ítems más importantes y entre paréntesis los puntos de corte con mejores coeficientes de validez para cada ítem).

CRITERIOS DSM-IV PARA DEMENCIA TIPO ALZHEIMER

A1. DETERIORO DE LA MEMORIA

MEMORIA RECIENTE:

04024	Fijación tres palabras MEC (2/3)	<input type="checkbox"/>
04027	Evocación tres palabras MEC (1/2)	<input type="checkbox"/>
04047	Evocación dirección SIDAM (2/3)	<input type="checkbox"/>
04005	Evocación apellido entrevistador (0/1)	<input type="checkbox"/>
04022	Orientación temporal MEC (3/4)	<input type="checkbox"/>
04048	Recordar dibujo MEC (0/1)	<input type="checkbox"/>

MEMORIA REMOTA:

04011	Año nacimiento (0/1)	<input type="checkbox"/>
04013	Edad (0/1)	<input type="checkbox"/>
04008	Presidente Gobierno (0/1)	<input type="checkbox"/>
04009	Presidente Gobierno anterior (0/1)	<input type="checkbox"/>
04043	Año Guerra Civil Española (0/1)	<input type="checkbox"/>
04044	Lugar residencia Papa (0/1)	<input type="checkbox"/>

MEMORIA SIN ESPECIFICAR:

11002	Dificultades de memoria (informante) (0/1)	<input type="checkbox"/>
11003	Tipo olvidos (informante) (0/1)	<input type="checkbox"/>

OBSERVACIÓN:

04010	Dificultades de memoria en opinión del entrevistador (0/1)	<input type="checkbox"/>
13071	Defecto de memoria (claro) (0/1)	<input type="checkbox"/>
14002	Errores debidos a un defecto de memoria (0/1)	<input type="checkbox"/>

Algún dato clínicamente relevante (aquí se incluyen los ítems de observación y los datos recogidos del informante) de déficit de memoria (especificar de qué se trata): (0/1)..... 18001

Criterios mínimos para definir un déficit de memoria:

Memoria reciente: Fallo fijación palabras MEC (04024) ó Fallo evocación palabras MEC (04027) ó Fallo evocación dirección SIDAM (04047)	Memoria remota: Fallo edad (04013) y año nacimiento (04011) ó Fallo edad (04013) ó año nacimiento (04011) + dos o más fallos ítems memoria remota
--	---

MEMORIA:

¿Cumple criterios mínimos de déficit memoria reciente?	<input type="checkbox"/>
¿Cumple criterios mínimos de déficit memoria remota?	<input type="checkbox"/>
Si no reúne criterios mínimos:	
Algún fallo objetivo de memoria reciente o memoria remota + Algún dato clínicamente relevante (18001)	<input type="checkbox"/>

Se cumple el criterio A1 DSM-IV: (DETERIORO DE LA MEMORIA) 18002

A2. ALTERACIONES COGNOSCITIVAS:

a) AFASIA (alteración del lenguaje):

13050/51	Disfasia/disartria central observada por el entrevistador (0/1)	<input type="checkbox"/>
04029	Repetir frase MEC (0/1)	<input type="checkbox"/>
04032	Orden escrita MEC (0/1)	<input type="checkbox"/>
04046	Reconocimientos mini-test Zaragoza (0/1)	<input type="checkbox"/>
11004	Disfasia (informante) (0/1)	<input type="checkbox"/>

Criterios mínimos para definir una afasia:

Que falle cualquiera de los dos primeros (13050 ó 13051) ó
Que falle 2+ de los otros.

AFASIA 18003

b) APRAXIA (deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras, a pesar de que la función motora está intacta):

04031	Órdenes verbales MEC (2/3)	<input type="checkbox"/>
04032	Orden escrita MEC (0/1)	<input type="checkbox"/>
04033	Escribir frase MEC (0/1)	<input type="checkbox"/>
04034	Dibujo MEC (0/1)	<input type="checkbox"/>
04045	Gesto adiós (0/1)	<input type="checkbox"/>
04049	Dibujo del reloj (0/1)	<input type="checkbox"/>

Algún dato clínicamente relevante (aquí se incluyen los ítems de observación y los datos recogidos del informante) de apraxia (especificar de qué se trata: no se viste solo, etc.): (0/1) 18004

Criterios mínimos para definir una apraxia:

Fallo órdenes verbales MEC (04031) ó
Que falle 2+ del resto de ítems o
Algún fallo objetivo de apraxia + algún dato clínicamente relevante (18004)

APRAXIA: 18005

c) AGNOSIA (fallo en el reconocimiento o identificación de objetos, a pesar de que la función sensorial está intacta):

04028	Nombrar bolígrafo, reloj MEC (1/2)	<input type="checkbox"/>
04053	Dibujo parque test Zaragoza (0/1)	<input type="checkbox"/>

Otros (especificar de qué se trata: NO reconoce personas, etc.) 18006

Criterios mínimos para definir una agnosia:

Fallo 1+ de los anteriores.

AGNOSIA: 18007

d) ALTERACIÓN DE LA EJECUCIÓN: (p. ej.: planificación, organización, secuenciación y abstracción)

04015	Discrepancias edad/fecha nacimiento (puntaje 2+ en ese ítem)	<input type="checkbox"/>
04025	Cálculo MEC (3/4)	<input type="checkbox"/>
04026	Dígitos inversa MEC (2/3)	<input type="checkbox"/>
04030	Abstracciones MEC (1/2)	<input type="checkbox"/>
04051	Refrán "Perro ladrador..." (0/1)	<input type="checkbox"/>
04052	Razonamiento: "Albañil que se rompe..." (0/1)	<input type="checkbox"/>
04050	Nombrar animales en un minuto (0/1)	<input type="checkbox"/>

Otros. P. ej.:

11005	Conciencia enfermedad (juicio del entrevistador basado en informante), (0/1)	<input type="checkbox"/>
13004	Parece confuso, (0/1)	<input type="checkbox"/>
14004	Reacción patológica ante errores, (0/1)	<input type="checkbox"/>

Algún dato observado clínicamente relevante (aquí se incluyen los ítems de observación y los datos recogidos del informante) de alteración de la ejecución (especificar de qué se trata): (0/1) 18008

Criterios mínimos para definir una alteración de la ejecución:

Fallos 2+ de cualquiera de los ítems anteriores no observados o Fallo en uno de cualquiera de los ítems anteriores no observados + algún dato observado clínicamente relevante (18008).

ALTERACIÓN DE LA EJECUCIÓN: 18009

Se cumple el criterio A2 DSM-IV (FUNCIONES COGNOSCITIVAS, EXCEPTO MEMORIA):.. 18010
(cuando se cumple cualquiera de A2a, A2b, A2c ó A2d)

Se cumple el criterio A DSM-IV (A1 + A2): 18011

B. LOS DÉFICITS COGNOSCITIVOS EN CADA UNO DE LOS CRITERIOS A1 Y A2 PROVOCAN UN DETERIORO SIGNIFICATIVO DE LA ACTIVIDAD LABORAL O SOCIAL Y REPRESENTAN UNA MERMA IMPORTANTE DEL NIVEL PREVIO DE ACTIVIDAD:

11007 Juicio deterioro tareas habituales (0/1)
STATUS FUNCIONAL (escalas de Katz y Lawton, pág. 37):
tentativamente, se considera afectación debida a causas cognoscitivas de AVD si la puntuación (0+1+2) es > ó = 4 puntos.(Justificarlo por escrito en casos dudosos): 18012

11007 Juicio deterioro tareas habituales (0/1)

Criterios mínimos

Se cumple cuando los déficits/incapacidad/dependencia valorados en los ítems anteriores son debidos al deterioro cognoscitivo.

Se cumple el criterio B DSM-IV (AFECTACIÓN SOCIAL): 18013

C. EL CURSO SE CARACTERIZA POR UN INICIO GRADUAL Y UN DETERIORO COGNOSCITIVO CONTINUO

09004 Forma de comienzo (3 ó 4)
09011 Forma evolutiva (1: deterioro lento progresivo)

Criterios mínimos: Se cumple cuando se cumplen los dos ítems anteriores.

Se cumple el criterio C DSM-IV para demencia tipo Alzheimer

(CURSO EVOLUTIVO): **18014**

D. LOS DÉFICITS COGNOSCITIVOS DE LOS CRITERIOS A1 Y A2 NO SE DEBEN A NINGUNO DE LOS SIGUIENTES FACTORES:

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Otras enfermedades del SNC que provocan déficits de memoria y cognoscitivos (p. ej., enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia normotensiva, tumor cerebral).2. Enfermedades sistémicas que pueden provocar demencia (p. ej., hipotiroidismo, deficiencia de ácido fólico, vitamina B12 y niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infección por VIH).3. Enfermedades inducidas por sustancias. |
|---|

En relación con el criterio D DSM-IV para demencia tipo Alzheimer:

NO tengo evidencia de alguna de las situaciones médicas anteriores:..... **18015**

E. LOS DÉFICITS NO APARECEN EXCLUSIVAMENTE EN EL TRANCURSO DE UN DELIRIUM.

04037 Nivel de conciencia MEC (1/2)

Se cumple el criterio E DSM-IV para demencia tipo Alzheimer

(NIVEL DE CONCIENCIA):..... **18016**

F. LA ALTERACIÓN NO SE EXPLICA MEJOR POR LA PRESENCIA DE OTRO TRASTORNO DEL EJE I (P. EJ., TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR, ESQUIZOFRENIA).

Se cumple el criterio F DSM-IV para demencia tipo Alzheimer: **18017**

FORMAS CLÍNICAS DEMENCIA TIPO ALZHEIMER

Formas clínicas basadas en el tipo de inicio y las características predominantes:

De inicio temprano: si el inicio es a los 65 años o antes (ver ítem 09003):

F00.01 Con ideas delirantes: si las ideas delirantes son el síntoma predominante.

F00.03 Con estado de ánimo depresivo: si el estado de ánimo depresivo es predominante (incluyendo los cuadros clínicos que cumplen todos los criterios para un episodio depresivo mayor). No debe realizarse el diagnóstico por separado de trastorno del estado de ánimo debido a enfermedad médica.

F00.00 No complicado: si ninguno de los síntomas antes mencionados predomina en el cuadro clínico actual.

De inicio tardío: si el inicio es después de los 65 años (ver ítem 09003):

F00.11 Con ideas delirantes: si las ideas delirantes son el síntoma predominante.

F00.13 Con estado de ánimo depresivo: si el estado de ánimo depresivo es predominante (incluyendo los cuadros clínicos que cumplen todos los criterios para un episodio depresivo mayor). No debe realizarse el diagnóstico por separado de trastorno del estado de ánimo debido a enfermedad médica.

F00.10 No complicado: si ninguno de los síntomas antes mencionados predomina en el cuadro clínico actual.

Especificar si: Con trastorno del comportamiento (0, 1, 8, 9)

FORMA CLÍNICA: F00. 18018

CRITERIOS DSM-IV PARA DEMENCIA VASCULAR

A Y B: ÍDEM QUE PARA DEMENCIA TIPO ALZHEIMER (YA COMPLETADO EN LAS PÁGINAS 48 A 51)

C. LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS (P. EJ., EXAGERACIÓN DE LOS REFLEJOS TENDINOSOS PROFUNDOS, RESPUESTA DE EXTENSIÓN PLANTAR, PARÁLISIS PSEUDOBULBAR, ANOMALÍAS EN LA MARCHA, DEBILIDAD DE UNA EXTREMIDAD) O LAS PRUEBAS DE LABORATORIO SUGERENTES DE LA PRESENCIA DE UNA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR SE ESTIMAN ETIOLÓGICAMENTE RELACIONADAS CON LA ALTERACIÓN (P. EJ., INFARTOS MÚLTIPLES QUE IMPLICAN AL CÓRTEX Y A LA SUSTANCIA BLANCA ACOMPAÑANTE).

Escala de isquemia (Hachinski, modif. Rosen, 1980)

Inicio agudo	(2)	<input type="checkbox"/>
Deterioro a brotes	(1)	<input type="checkbox"/>
Síntomas somáticos	(1)	<input type="checkbox"/>
Labilidad emocional	(1)	<input type="checkbox"/>
Historia o presencia de HTA	(1)	<input type="checkbox"/>
Historia de ictus	(2)	<input type="checkbox"/>
Síntomas neurológicos focales	(2)	<input type="checkbox"/>
Signos neurológicos focales	(2)	<input type="checkbox"/>

TOTAL 18019

Datos exploración neurológica. Especificar: 18020

Campimetría por confrontación	<input type="checkbox"/>
Motilidad ocular	<input type="checkbox"/>
Fuerza, tono muscular	<input type="checkbox"/>
R. O. T. (Rotuliano, bicipital)	<input type="checkbox"/>
Coordinación (dedo-nariz, diadococinesia)	<input type="checkbox"/>
Equilibrio (Romberg)	<input type="checkbox"/>
Marcha normal	<input type="checkbox"/>

Se cumple el criterio C DSM-IV para demencia vascular (Rosen 4 + puntos): ... 18021

D. LOS DÉFICITS NO APARECEN EXCLUSIVAMENTE EN EL TRANSCURSO DE UN DELIRIUM.

04037 Nivel de conciencia MEC (1/2)

Se cumple el criterio D DSM-IV para demencia vascular: 18022

FORMAS CLÍNICAS DEMENCIA VASCULAR

F01.81 Con ideas delirantes: si las ideas delirantes son el síntoma predominante.

F01.83 Con estado de ánimo depresivo: si el estado de ánimo depresivo es predominante (incluyendo los cuadros clínicos que cumplen todos los criterios para un episodio depresivo mayor). No debe realizarse el diagnóstico por separado de trastorno del estado de ánimo debido a enfermedad médica.

F01.80 No complicado: si ninguno de los síntomas antes mencionados predomina en el cuadro clínico actual.

Especificar si: con trastorno del comportamiento (0, 1, 8, 9)

FORMA CLÍNICA: **F01.** **18023**



19.-DIAGNÓSTICO PSIQUIÁTRICO (PSIQUIATRA)

ESTE ENTREVISTADO ¿ES UN CASO DE DEMENCIA?.....
19001

- 0.- No caso
- 1.- "Border line" no caso
- 2.- Caso leve
- 3.- Caso moderado
- 4.- Caso grave

DIAGNÓSTICOS GMS-HAS

	Diagnóstico	Código	Certeza	Grado	Pronóstico
PRINCIPAL		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 19002	<input type="checkbox"/> 19003	<input type="checkbox"/> 19004	<input type="checkbox"/> 19005
PRINCIPAL ALTERNATIVO		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 19006	<input type="checkbox"/> 19007	<input type="checkbox"/> 19008	<input type="checkbox"/> 19009
SECUNDARIO		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 19010	<input type="checkbox"/> 19011	<input type="checkbox"/> 19012	<input type="checkbox"/> 19013
TERCIARIO		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 19014	<input type="checkbox"/> 19015	<input type="checkbox"/> 19016	<input type="checkbox"/> 19017

CÓDIGOS:

CERTEZA (seguridad) diagnóstica:

- 1.- No hay dudas razonables
- 2.- Probablemente correcto
- 3.- Difícil de asegurar, pero en conjunto probable
- 4.- Muy incierto, pero las alternativas pertenecen a la misma categoría

GRADO DE LA ENFERMEDAD:

- 1.- Leve
- 2.- Moderado
- 3.- Grave

PRONÓSTICO estimado:

- 1.- Debería recuperarse satisfactoriamente sin tratamiento o intervención específica.
- 2.- Debería mejorar satisfactoriamente sin tratamiento o intervención específica.
- 3.- Debería recuperarse completamente con tratamiento o intervención específica.
- 4.- Debería mejorar con tratamiento o intervención específica.
- 5.- Poco probable que se mejore o recupere con cualquier tipo de intervención.
- 6.- Probablemente se deteriore a pesar de toda intervención.

ANEXO C

CONSENTIMIENTO INFORMADO

ESTUDIO ZARADEMP

INFORMACIÓN PARA LOS PARTICIPANTES DE ESTE ESTUDIO

Esta hoja de consentimiento informado puede estar utilizando algunas palabras que Ud. no comprenda. Por favor, pida que el médico o el personal que le asiste le expliquen cualquier palabra o información que Ud. no entienda claramente.

PROPÓSITO DEL TRABAJO

Estudios anteriores al nuestro han encontrado que las personas que tienen unos determinados genes y ciertas proteínas, tienen más riesgo de padecer demencia; nuestro equipo parte de estas investigaciones para realizar este trabajo y lo que queremos estudiar es si las personas que tienen estos genes y/o proteínas padecen ciertos síntomas (irritabilidad, tristeza, enlentecimiento y otros que aparecen en algunas personas con problemas de memoria): esto nos permitirá, en un futuro, estudiar si las personas "sanas" en las que encontremos estos genes y/o proteínas, desarrollan con más facilidad que aquellas en las que no están presentes. Es por ello que se le está preguntando si desea participar en este estudio de investigación. Gracias a su colaboración y si usted acepta voluntariamente, podría usarse una muestra de su sangre o mucosa bucal con el fin de identificar factores biológicos relacionados con algunos síntomas de las demencias y de ese modo ayudar a prevenir su desarrollo en otras personas.

TÉCNICAS:

- Para ello, se le extraerán aproximadamente 10 mililitros (un tubo) de sangre desde una vena de su brazo para analizar esos genes (ApoE) y proteínas (A β 40 y A β 42). Además se le extraerá otro tubo para realizarle un análisis general que nos permita valorar más precisamente los datos. En cualquier caso, el que usted rechazase la extracción no implicaría cambios en la atención que pudiera requerir por parte del Servicio Aragonés de Salud.

-En el caso de la muestra de mucosa bucal, simplemente se trata de recoger con una torunda de algodón 2 muestras (una de cada carrillo) para obtener células desprendidas de su boca.

RIESGOS E INCONVENIENTES

-La extracción sanguínea podrá causar (como cualquier otro simple análisis de sangre) de forma eventual una pequeña molestia en el lugar del pinchazo: ligerísimo sangrado, cardenal, etc., así como también podrá experimentar un suave mareo. Se tomarán precauciones para minimizar estas posibilidades.

-La toma de muestras bucales no conlleva riesgos de ningún tipo.

BENEFICIOS

Este trabajo no se realiza con fines asistenciales sino con fines de investigación, por lo que los participantes en este estudio, entre los que se incluye usted, no obtendrán un beneficio a título individual ni se les comentarán previsibles resultados. Esta investigación servirá para ayudar a comprender mejor factores biológicos asociados a las demencias y para que de los resultados del estudio se beneficie, en un futuro, la sociedad en general.

CONFIDENCIALIDAD

Su nombre no aparecerá en ningún escrito ni publicación. Las muestras de sangre se almacenarán en un lugar protegido y se tomarán las medidas necesarias para mantener su carácter confidencial de manera que nunca se podrá relacionar la muestra con la persona. Por esa razón, y aunque la muestra no es propiedad del equipo investigador, usted no la podría recuperar en ningún caso.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo,
(nombre y apellidos)

- he leído la hoja de información que se me ha entregado
- he podido hacer preguntas sobre el estudio
- he recibido suficiente información sobre el estudio
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio
- Comprendo que puedo retirarme del estudio: cuando quiera, sin tener que dar explicaciones, sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Firma del sujeto

fecha

Persona que obtiene el consentimiento informado

fecha

Firma del familiar o tutor (en caso necesario)

fecha