

Beatriz Villagrasa Blasco

Ansiedad como factor de riesgo de
demencia global, enfermedad de
Alzheimer y demencia
vascular en ancianos que residen
en la comunidad

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

ANSIEDAD COMO FACTOR DE RIESGO DE
DEMENCIA GLOBAL, ENFERMEDAD DE
ALZHEIMER Y DEMENCIA
VASCULAR EN ANCIANOS QUE RESIDEN EN LA
COMUNIDAD

Autor

Beatriz Villagrasa Blasco

Director/es

Santabárbara Serrano, Javier
de la Cámara Izquierdo, Concepción

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2020

TESIS POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES

Doctoranda:

D^a Beatriz Villagrana Blasco

Directores:

Dr. Javier Santabárbara Serrano

Profesor Contratado Doctor de Medicina Preventiva y Salud Pública
Departamento de Microbiología, Pediatría, Radiología y Salud Pública

Dra. Concepción De La Cámara Izquierdo

Profesora Asociada en Ciencias de la Salud
Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Título

**ANSIEDAD COMO FACTOR DE RIESGO DE DEMENCIA
GLOBAL, ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y DEMENCIA
VASCULAR EN ANCIANOS QUE RESIDEN EN LA COMUNIDAD**



**Universidad
Zaragoza**

RESUMEN

La población mundial está envejeciendo rápidamente lo que conlleva el aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas entre las que se encuentra la demencia. Dado que en el momento actual no existe tratamiento curativo, la prevención parece la única arma eficaz para la disminución de la incidencia de la demencia y sus devastadoras consecuencias. Así, el estudio de los factores de riesgo modificables de la demencia adquiere una vital importancia. Dentro de los factores de riesgo modificables se han propuesto la depresión y la ansiedad. Los trastornos de ansiedad en las personas de edad avanzada han recibido menor atención en la literatura científica, en comparación con otros grupos etarios, disponiendo de estudios epidemiológicos limitados. La relación entre la ansiedad y la demencia no ha sido dilucidada y su estudio constituye uno de los objetivos principales de la presente Tesis Doctoral.

La presente Tesis Doctoral tuvo como objetivos principales la revisión de la bibliografía y la estimación de la prevalencia de ansiedad en personas mayores en España que residían en la comunidad y/o institucionalizadas en residencias, y evaluar si la ansiedad clínicamente significativa se asociaba a un mayor riesgo de demencia global, Enfermedad de Alzheimer y demencia vascular en una cohorte de personas mayores de 55 años con base comunitaria y un seguimiento medio de 4,5 años (estudio ZARADEMP).

En relación a la metodología, en primer lugar, se llevó a cabo una revisión sistemática y meta-análisis de los estudios publicados acerca de la prevalencia de ansiedad en personas mayores en España. Posteriormente, se analizaron los datos procedentes a las tres primeras olas del Estudio ZARADEMP, incluyendo un total de 4803 individuos. Se identificaron un total de 746 sujetos como casos o subcasos de demencia que fueron excluidos, dejando una muestra 4057 sujetos para el seguimiento. Se utilizaron criterios GMS-AGECAT para diagnóstico de la ansiedad y se aplicaron criterios DSM-IV para diagnóstico de la demencia y sus subtipos. Se llevaron a cabo análisis de regresión multivariante (ajustes por múltiples variables de confusión, entre las que se incluía la depresión) teniendo en cuenta el riesgo competitivo de muerte, y en el caso de la demencia vascular, se estratificó por sexo con el objeto de valorar las diferencias de perfil de riesgo según éste.

Del meta-análisis llevado a cabo que incluyó 9 estudios, se obtuvo una prevalencia global combinada de ansiedad del 11% (IC 95%: 6-18%). La prevalencia puntual, a los 12

meses y a lo largo de la vida, de los trastornos de ansiedad fue del 12, 6 y 19%, respectivamente.

En comparación con los no casos de ansiedad, la tasa de incidencia de demencia global fue significativamente mayor entre los casos de ansiedad (IRR= 2,77; IC 95%: 1,27-6,04). La asociación se mantuvo significativa en el análisis multivariante (SHR=2,74; IC 95%: 1,18-6,35). En el caso específico de la Enfermedad de Alzheimer, el riesgo fue casi 4 veces superior para los casos de ansiedad que para los no casos cuando se controló por todos los potenciales factores de confusión (HR: 3,90; IC 95%: 1,59-9,60). En relación a la demencia vascular, al realizarse un análisis estratificado por sexo, los casos de ansiedad tuvieron un riesgo 2,6 veces mayor cuando se controlaron todos los potenciales factores de confusión, en el grupo de hombres. No se encontró asociación entre los casos de ansiedad y la incidencia de demencia para el estrato de mujeres.

Así, los resultados obtenidos destacan la elevada prevalencia de los trastornos de ansiedad en personas mayores en nuestro medio y, apoyan la hipótesis de que la ansiedad clínicamente significativa se asocia con un mayor riesgo de demencia global, Enfermedad de Alzheimer y demencia vascular (esta última en el caso de los hombres). Pese a que las relaciones causales no se pueden establecer con certeza, nuestros hallazgos podrían sugerir estudios que evaluaran si un tratamiento efectivo de la ansiedad podría prevenir o retrasar el desarrollo de la demencia y específicamente sus subtipos más prevalentes: Enfermedad de Alzheimer y demencia vascular. El perfil de riesgo diferente en función del sexo en el caso de la demencia vascular podría tener implicaciones en la prevención de esta patología.

ABSTRACT

Global population is rapidly ageing, leading to an increase in the prevalence of chronic diseases including dementia. Since there is currently no curative treatment, prevention seems to be the only effective tool for reducing the incidence of dementia and its devastating consequences. Thus, the study of modifiable risk factors for dementia becomes of vital importance. Modifiable risk factors include depression and anxiety. Anxiety disorders in the elderly have received less attention in the scientific literature compared to other age groups and limited epidemiological studies are available. The relationship between anxiety and dementia has not been elucidated and its study constitutes one of the main objectives of this PhD.

The main objectives of this PhD were to review the literature and estimate the prevalence of anxiety in older people in Spain who were resident in the community and/or institutionalised in residences, and to assess whether clinically significant anxiety was associated with a greater risk of global dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia in a cohort of people over 55 years of age with a community base and an average follow-up of 4.5 years (ZARADEMP study).

With regard to methodology, firstly, a systematic review and meta-analysis of the studies published on the prevalence of anxiety in older people in Spain was carried out. Subsequently, the data from the first three waves of the ZARADEMP Study were analysed, including a total of 4803 individuals. A total of 746 subjects were identified as cases or sub-cases of dementia that were excluded, leaving a sample of 4057 subjects for follow-up. GMS-AGECAT criteria were used for the diagnosis of anxiety and DSM-IV criteria were applied for the diagnosis of dementia and its subtypes. Multivariate regression analyses (adjustments for multiple confounding variables, including depression) were carried out taking into account the competitive risk of death, and in the case of vascular dementia, it was stratified by sex in order to assess the differences in risk profile according to this.

From the meta-analysis carried out, which included 9 studies, a combined overall prevalence of anxiety was 11% (95% CI: 6-18%) was obtained. The prevalence of point, 12-month and life-long anxiety disorders was 12, 6 and 19% respectively.

Compared to non-anxiety cases, the incidence rate of global dementia was significantly higher among anxiety cases (IRR=2.77, 95% CI: 1.27-6.04). The association remained significant in the multivariate analysis (SHR=2.74; 95% CI: 1.18-6.35). In the specific case of Alzheimer's disease, the risk was almost 4 times higher for cases of anxiety

than for non-cases when controlled for all potential confounding factors (HR: 3.90; 95% CI: 1.59-9.60). In relation to vascular dementia, when a sex-stratified analysis was carried out, the cases of anxiety had a risk 2.6 times greater when all the potential factors of confusion were controlled, in the group of men. No association was found between cases of anxiety and the incidence of dementia for the female stratum.

Thus, the results obtained highlight the high prevalence of anxiety disorders in older people in our environment and support the hypothesis that clinically significant anxiety is associated with a higher risk of global dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia (the latter in the case of men). Although causal relationships cannot be established with certainty, our findings could suggest studies that evaluate whether effective treatment of anxiety could prevent or delay the development of dementia and specifically its most prevalent subtypes: Alzheimer's disease and vascular dementia. The different risk profile according to sex in the case of vascular dementia could have implications for prevention of this pathology.

PRESENTACIÓN DE LA TESIS

Conforme al acuerdo de 20 de diciembre de 2013 del Consejo de Gobierno de la Universidad, por el que se aprueba el Reglamento sobre Tesis Doctorales publicado en el Boletín Oficial de la Universidad de Zaragoza /1-14 de 10 de enero de 2014, se procede a presentar la Tesis «**Ansiedad como factor de riesgo de demencia global, enfermedad de Alzheimer y demencia vascular en ancianos que residen en la comunidad**» en la modalidad de «**compendio de publicaciones**» de trabajos previamente publicados, al cumplir los requisitos exigibles para ser defendida de este modo. Así, previamente a la presentación de la Tesis, y con la autorización expresa de sus directores, se han publicado, con fecha posterior a la del inicio de sus estudios de doctorado, cuatro artículos con unidad temática, todos ellos en revistas científicas cuyo índice de impacto se encuentra incluido en la relación de revistas del Journal of Citation Reports.

Los trabajos incluidos se detallan a continuación:

Título: Prevalence of anxiety disorder among adults in Spain: A meta-analysis.

Autores: Villagrasa B, Olaya B, López-Antón R, De la Cámara C, Lobo A, Santabárbara J.
Journal of Affective Disorders; Volumen 256; páginas 408-417; marzo 2019. doi:
10.1016/j.jad.2018.12.087.

Título: Clinically significant anxiety as a risk factor for dementia in the elderly community

Autores: Santabárbara J, López-Antón R, De La Cámara C, Lobo E, Gracia-García P, Villagrasa B, Bueno-Notivol J, Marcos G, Lobo A.

Acta Psychiatrica Scandinavica; Volumen 139 número 1; páginas 6-14; enero 2019. doi:
10.1111/acps.12966

Título: Clinically relevant anxiety and risk of Alzheimer's disease in an elderly community sample: 4.5 years of follow-up.

Autores: Santabárbara J, Villagrasa B, López-Antón R, Olaya B, Bueno-Notivol J, De la Cámara C, Gracia-García P, Lobo E, Lobo A.

Journal of Affective Disorders; Volumen 250; páginas 16-30; mayo 2019
doi: 10.1016/j.jad.2019.02.050

Título: Anxiety and risk of vascular dementia in an elderly community sample: the role of sex.

Autores: Santabárbara J, Villagrasa B, López-Antón R, De la Cámara C, Gracia-García P, Lobo A.

Brain Sciences; Volumen 10; número 5; páginas 265; abril 2020. doi:
10.3390/brainsci10050265.

AGRADECIMIENTOS

A mis Directores de Tesis, Javier Santabárbara y Concepción de la Cámara por haberme asesorado, ayudado y animado a lo largo de todo este proceso. Gracias por estar siempre disponibles y por haberme enseñado tanto en estos años.

A Antonio Lobo, padre de este proyecto, por su ejemplar labor, su disponibilidad a la hora de revisar los manuscritos y sus comentarios enriquecedores.

A los colaboradores y entrevistadores del proyecto ZARADEMP por haberme permitido formar parte de este trabajo.

A Patricia, Pilar, Javier y Jordi por haberme introducido, enseñado y acompañado en el apasionante mundo de la Psicogeriatría.

A Alejandro por ser el mejor compañero de vida que se puede tener.

A mi hermana por estar siempre a mi lado y ser mi oráculo incondicional.

A mi madre por haberme transmitido la fortaleza y el afán de superación. A mi padre por haberme enseñado el valor de la constancia. A mi familia, tanto carnal como política, por todo el apoyo recibido.

A todos mis amigos (Rapetas e historiadores, Raquel, Paula, Zina...) por haberme acompañado y regalado momentos maravillosos en estos años.

A mis compañeros de trabajo, tanto del HCU como del Benito Menni, por haberme ayudado a crecer tanto a nivel profesional como personal.

A mis pacientes, por enseñarme día a día.

A todos los ancianos de Zaragoza que han participado de forma altruista en este Proyecto, contribuyendo a los avances de la investigación.

1. INTRODUCCIÓN.....	11
1.1. JUSTIFICACIÓN DE LA UNIDAD TEMÁTICA DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN.....	11
1.2. PRESENTACIÓN DE LOS TRABAJOS QUE COMPRENDE LA TESIS	18
2. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN	23
2.1 OBJETIVOS GENERALES.....	23
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
3. APORTACIONES DE LA DOCTORANDA.....	25
4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LOS CONOCIMIENTOS PREVIOS.....	27
4.1 EVIDENCIA ACERCA DE LA RELACIÓN ENTRE ANSIEDAD Y RIESGO DE DEMENCIA GLOBAL.....	27
4.2 EVIDENCIA ACERCA DE LA RELACIÓN ENTRE ANSIEDAD Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: META-ANÁLISIS DE BECKER ET AL (2018)	44
4.3 EVIDENCIA DE LA RELACIÓN ENTRE ANSIEDAD Y RIESGO DE DEMENCIA VASCULAR: META-ANÁLISIS DE BECKER ET AL. (2018)	48
5. METODOLOGÍA.....	51
5.1. MATERIAL Y MÉTODOS DEL META-ANÁLISIS.....	51
(VER APARTADO 1.2.1)	51
5.2. METODOLOGÍA DE LOS TRABAJOS BASADOS EN EL PROYECTO ZARADEMP.....	53
(VER APARTADOS 1.2.2, 1.2.3, 1.2.4).....	53
6. COPIA DE LOS TRABAJOS.....	62
6.1 PREVALENCIA DE LA ANSIEDAD EN PERSONAS MAYORES EN ESPAÑA: META-ANÁLISIS.....	63
6.2 ANSIEDAD CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA COMO FACTOR DE RIESGO DE DEMENCIA EN ANCIANOS EN LA COMUNIDAD	73
6.3 ANSIEDAD CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA Y RIESGO DE DEMENCIA TIPO ALZHEIMER EN ANCIANOS EN LA COMUNIDAD: SEGUIMIENTO DE 4,5 AÑOS.	83
6.4 ANSIEDAD Y RIESGO DE DEMENCIA VASCULAR EN UNA MUESTRA DE ANCIANOS EN LA COMUNIDAD: EL PAPEL DEL SEXO.....	88
7. SINOPSIS DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES EN RELACIÓN A LOS OBJETIVOS.....	101
8. DISCUSIÓN.....	105
9. CONCLUSIONS.....	119
10. BIBLIOGRAFÍA.....	121
11. ANEXOS.....	134
ANEXO 1. FACTOR DE IMPACTO DE LAS REVISTAS Y ÁREAS TEMÁTICAS CORRESPONDIENTES A LAS PUBLICACIONES.....	134

ANEXO 2. JUSTIFICACIÓN DE LA CONTRIBUCIÓN DE LA DOCTORANDA	136
ANEXO 3. ENTREVISTA ZARADEMP	138

1. INTRODUCCIÓN

1.1. JUSTIFICACIÓN DE LA UNIDAD TEMÁTICA DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Los trastornos mentales no tratados representan el 13% de la carga de morbilidad mundial (Dye *et al.*, 2013). Dentro de ellos, los trastornos de ansiedad constituyen uno de los subgrupos más prevalentes (Bandelow *et al.*, 2015). Según la Organización Mundial de la Salud, más de 260 millones de personas en el mundo padecen ansiedad (WHO, 2017). La ansiedad no tratada se ha asociado con costes personales y sociales significativos, relacionado con frecuentes visitas a los centros de salud y servicios de urgencias, disminución de la productividad laboral, desempleo y deterioro de las relaciones sociales (Simpson *et al.*, 2010). Los trastornos de ansiedad pueden deteriorar de forma sustancial la calidad de vida y se han asociado con un aumento del riesgo de mortalidad y discapacidad (Van Hout *et al.*, 2004; Brenes *et al.*, 2005). Además, se han relacionado con un aumento del riesgo de padecer más de un trastorno de ansiedad, trastornos del estado de ánimo y abuso de sustancias (Simpson *et al.*, 2010).

Una revisión de revisiones sistemáticas sobre la prevalencia mundial de los trastornos de ansiedad en el adulto (Remes *et al.*, 2016) reportaba que ésta oscilaba entre el 3,8 y el 25%, existiendo diferencias entre las diversas zonas geográficas. Así, en el caso de las zonas con cultura anglosajona ésta oscilaba entre el 3,8 y el 10,4%, en el caso de la cultura latina/ibérica era del 6,2% y en el caso de Europa central y del Este la estimación era del 3,2%. Esta revisión destacaba una mayor prevalencia para las mujeres, los adultos jóvenes y las personas con enfermedades crónicas (Remes *et al.*, 2016).

La población mundial está envejeciendo rápidamente: se estima que entre el 2015 y el 2050 la proporción de la población mundial mayor de 60 años se duplicará, pasando del 12 al 22% (WHO, 2015). La patología mental en el anciano y especialmente en el caso de los trastornos de ansiedad ha recibido, en comparación con otros grupos etarios, menor atención en la literatura científica, disponiendo de estudios epidemiológicos limitados. Éstos muestran que, en general, los trastornos de ansiedad son más prevalentes en individuos más jóvenes, en comparación con la población anciana (Lenze y Wetherell, 2011). No obstante, los trastornos de ansiedad en el anciano tendrían una frecuencia igual o superior a la depresión (Byers *et al.*, 2010), tal es así que la ansiedad en los ancianos se ha descrito como el “gigante geriátrico silencioso” (Cadassy y Rector, 2008) debido a que afecta a un elevado porcentaje de personas mayores. Una revisión sistemática publicada en

2008 (Bryant *et al.*, 2008) apuntaba que la prevalencia de trastornos de ansiedad en ancianos en la comunidad osciló entre el 1,2% y el 14%. La prevalencia de los síntomas de ansiedad (sin cumplir criterios diagnósticos) fue mucho mayor, variando entre el 15% y el 52,3% en muestras comunitarias. Estas variaciones encontradas podrían deberse principalmente a las diferencias metodológicas entre los estudios: la variación a lo largo del tiempo de los criterios diagnósticos, variaciones en los métodos de entrevista y en los de recogida de datos, el tipo de entrevistador, las diferencias a la hora de traducir los cuestionarios y la selección de la muestra (Bandelow *et al.*, 2015). En este sentido, un estudio más reciente llevado a cabo en Europa e Israel estimó la prevalencia de ansiedad en ancianos que vivían en la comunidad en 17,2% (Canuto *et al.*, 2017).

El envejecimiento de la población también está asociado a un aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas como la demencia. La prevalencia de demencia en personas de más de 60 años oscila entre el 4,7% en Centroeuropa y el 8,7% en el Norte de África/Oriente medio (Prince *et al.*, 2015). En 2015, se estimó que 46,8 millones de personas en el mundo padecían demencia. En 2030 (Prince *et al.*, 2015) se prevé que la cifra alcance los 82 millones y en 2050, los 152 millones de personas. La demencia tiene importantes repercusiones tanto sociales como económicas: en 2015 el coste total de la demencia equivalía el 1,1% del PIB mundial. La demencia supone un deterioro en la calidad de vida, tanto de los pacientes que la sufren como de sus familiares y cuidadores. Es una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas mayores, por delante incluso del Parkinson, del ictus o de las enfermedades cardiovasculares (Wolf *et al.*, 2005) y responsable del 11,9% de los años vividos con discapacidad debido a enfermedades no transmisibles (Prince *et al.*, 2014).

En España, diversos estudios poblacionales recogen prevalencias entre el 5,5% (Gavrilam *et al.*, 2009) y el 5,8% (De Pedro-Cuesta *et al.*, 2009) en mayores de 60 años y, en el caso de mayores de 70 años, entre el 8,5% y el 9,4% (Tola-Arribas *et al.*, 2013). De acuerdo con el proyecto ZARADEMP, la tasa de incidencia de demencia fue de 8,6 por 1000 personas/año (Lobo *et al.*, 2011).

Entre los diferentes tipos de demencia, la Enfermedad de Alzheimer supone el 60-80% de los casos, siendo el subtipo más frecuente (Grasset *et al.*, 2016). En un meta-análisis que incluyó 8 estudios poblacionales europeos, la prevalencia recogida fue del 5,1%, siendo más frecuente en mujeres (7,1%) que en varones (3,3%), destacando un incremento exponencial con la edad: 0,97% para la franja entre 65-74 años, 7,7% para 75-84 años y 22,5% para mayores de 85 años (Niu *et al.*, 2017). En la mayoría de los casos, afecta a personas mayores

de 70 años, sin olvidar que también se puede presentar a edades más tempranas (Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano) y en estos casos se ha demostrado una mayor influencia genética (Kumfor *et al.*, 2017). En otro meta-análisis que incluyó 20 estudios llevados a cabo en distintas partes del mundo se recoge una prevalencia puntual del 4% y período del 3% para la Enfermedad de Alzheimer.

En cuanto a la incidencia de la Enfermedad de Alzheimer (EA), en una revisión sistemática de estudios poblacionales se identificaron 13 estudios con datos de incidencia acumulada y 30 con datos de tasa de incidencia (Fiest *et al.*, 2016). Se metaanalizaron los datos correspondientes a población mayor de 60 años y se obtuvo una incidencia anual agrupada de 34,1 casos por 1000 habitantes. El rango osciló entre el 11,5 en Nigeria (Hendrie *et al.*, 2001) y el 97,8 en Estados Unidos (Kuller *et al.*, 2005). En cuanto a la tasa de incidencia, esta fue de 15,8 por 1000 personas/año, con las tasas más bajas en el caso de un estudio realizado en los Países Bajos (7,03 por 1000 personas-año) (De Pedro-Cuesta *et al.*, 2009), y otro en España de 9,2 por 1000 personas-año (De Pedro-Cuesta *et al.*, 2009). Este meta-análisis presentó elevada heterogeneidad entre los estudios (I^2 : 97,4%).

Se ha estimado que la Enfermedad de Alzheimer supone el 4,9% de las muertes en mayores de 65 años, aumentando significativamente con la edad, siendo el 30% en varones mayores de 85 años y un 50% en mujeres de la misma edad (Aevarsson *et al.*, 1998). La mediana de supervivencia de la enfermedad de Alzheimer se ha estimado de 3,1 a 5,9 años, siendo menor cuanto más precoz es su comienzo, mayor deterioro cognitivo o funcional y exista comorbilidad física (Chan *et al.*, 2013). La enfermedad de Alzheimer se ha relacionado con un aumento de los costes directos sanitarios, de tal forma que los gastos sanitarios de enfermos de Alzheimer son hasta un 34% mayor que los derivados de una población similar que no tenga la enfermedad. Esto es debido principalmente a que tienen más visitas a Urgencias, estancias hospitalarias más prolongadas y precisan de más cuidados médicos en el domicilio (Wu *et al.*, 2015). También los costes indirectos se ven incrementados en la Enfermedad de Alzheimer. Se calcula que un paciente con Alzheimer precisa de unas 70 horas de cuidados a la semana (atención a sus necesidades básicas, control de la medicación, cuidados sanitarios y manejo de síntomas o de eventuales situaciones conflictivas), produciendo elevado nivel de estrés en los cuidadores (Niu *et al.*, 2017). Se ha estimado que, si se retrasara el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer en un año, mediante actividades preventivas, en el 2050 se reducirían en 12 millones el número de enfermos a nivel mundial (Fiest *et al.*, 2016).

En España, de acuerdo con el estudio ZARADEMP, la incidencia de la enfermedad de Alzheimer fue de 5,4 por 1000 personas-año (Lobo *et al.*, 2011).

La fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer continúa en estudio. Hasta la fecha, los ovillos neurofibrilares de proteína Tau y las placas de β -amiloide continúan siendo los principales marcadores a nivel cerebral de la enfermedad, que se traducen en niveles incrementados de inflamación, estrés oxidativo y muerte neuronal (Ballard *et al.*, 2011). Ambos hallazgos están asociados con la pérdida progresiva de neuronas y sinapsis neuronales, y con la pérdida de tejido cerebral que conduce a la atrofia cerebral y a la dilatación de los ventrículos laterales. Otra causa importante de daño cerebral en la enfermedad de Alzheimer es la isquemia, que puede ser causada por angiopatía cerebral amiloide, aterosclerosis a nivel de los vasos cerebrales y enfermedad de pequeño vaso. Los cambios cerebrales que subyacen a la enfermedad de Alzheimer probablemente se desarrollan durante un periodo de al menos 20-30 años antes del comienzo de los síntomas, con el inicio de los depósitos intracelulares de proteína Tau en el sistema límbico y en el lóbulo temporal, y progresivamente el depósito de las placas de β -amiloide en las cortezas asociativas, con la extensión del depósito de tau a nivel cortical causando la neurodegeneración (Braak *et al.*, 2013).

La demencia vascular ha sido considerada el segundo tipo de demencia más frecuente (por detrás de la enfermedad de Alzheimer) y supone el 20% de los casos de demencia (Prince *et al.*, 2014). Se caracteriza por la presencia de lesiones multifocales o difusas que aparecen como resultado de enfermedades sistémicas, cardíacas y de los vasos sanguíneos, que afectan a las redes neuronales. La demencia vascular podría ser el resultado de un único accidente cerebrovascular en una zona estratégica, múltiples infartos corticales o lacunares. Sin embargo, la mera presencia de infartos cerebrales no es ni suficiente ni necesaria para ocasionar demencia vascular. El curso temporal y la evolución de la demencia vascular se consideran más variables que la enfermedad de Alzheimer (Prince *et al.*, 2014). Conforme la patología cerebral se va desarrollando, van apareciendo signos y síntomas que llevan al diagnóstico de demencia. La mortalidad en la demencia vascular es mayor que en otros tipos de demencia como la demencia tipo Alzheimer, con una supervivencia media de 3 a 5 años (O'Brien & Thomas, 2015). La prevalencia en Europa, de acuerdo con los resultados del consorcio EURODEM, está en torno al 1,4% en mayores de 64 años (Lobo *et al.*, 2000). Por detrás de la demencia vascular en frecuencia se encontrarían la demencia frontotemporal (5-10% de los casos) y la demencia por cuerpos de Lewy (con menos de un

5% de los casos) (Prince *et al.*, 2014). Los estudios realizados post-mortem han llevado a la conclusión de que las patologías mixtas son más comunes que las formas puras de demencia (especialmente para la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular o la Enfermedad de Alzheimer y la demencia por cuerpos de Lewy (Neuropathology group, 2011).

La demencia se considera una prioridad de salud pública (WHO, 2017) así como la investigación tanto de su diagnóstico, prevención y cuidados. En los últimos años, a pesar de los esfuerzos realizados en el campo de la investigación de los tratamientos farmacológicos de la demencia, apenas se han desarrollado fármacos eficaces, en parte por las dificultades que plantea el realizar ensayos clínicos en pacientes con demencia (tamaños muestrales, uniformidad en el diagnóstico, estudios de seguimiento, uniformidad en las medidas de resultados...) (Birdi *et al.*, 2015). No obstante, a pesar de la tendencia al alza recogida en las estimaciones acerca de la prevalencia de la demencia, varios estudios epidemiológicos de países de rentas altas sugieren una estabilización e incluso descenso de la prevalencia/incidencia de la demencia en las últimas décadas (Matthews *et al.*, 2013, Lobo *et al.*, 2007; Schrijvers *et al.*, 2012; Qiu *et al.*, 2013).

Así, resultados del *Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (CFAS)* hallaron que la cifra de personas en el Reino Unido con demencia era un 24% menos de la esperada en predicciones previas (Matthews *et al.*, 2013). Datos del estudio Rotterdam también demostraron un descenso en la incidencia de demencia entre 1990 y 2005 en dos cohortes diferentes ajustadas por edad (RTI=0,75; IC 95%: (0,56-1,02), que si bien no alcanzó la significación estadística, la tendencia fue similar que la presentada por el anterior estudio (Schrijvers *et al.*, 2012). En nuestro medio, de acuerdo a los datos del proyecto ZARADEMP, no se detectaron cambios estadísticamente significativos en la prevalencia global de demencia (5,2% en 1988 y 3,9% en 1994), no obstante, sí se objetivó descenso en los hombres (5,2% en 1988 y 2,3% en 1994). En relación a la incidencia, también se ha identificado una tendencia descendente, así de acuerdo con el *Framingham Heart Study*, las tasas de riesgo acumulado para demencia a cinco años ajustadas por edad y sexo fueron del 3,6% desde la segunda mitad de los años setenta y primeros años de los 80, 2,8% de 1980-1990; 2,2% para 1990-2000 y 2% para 2000-2010 (Satiszabal *et al.*, 2016). En otro estudio con datos correspondientes al *English Longitudinal Study of Ageing* correspondiente a los años 2002-2013, recoge una tasa relativa de disminución de la incidencia del 2,7% anual (Ahmadi-Abhari *et al.*, 2017). Todo ello pone de manifiesto una epidemiología de la

demencia “modificable” y ante la falta de medidas farmacológicas efectivas, parece que las estrategias orientadas hacia los factores de riesgo modificables de la demencia podrían estar detrás de este descenso (Birdi *et al.*, 2015).

Un informe reciente (Prince *et al.*, 2014) sobre los factores de riesgo de la demencia, incluía entre los factores de riesgo modificables, además de los clásicos como el estilo de vida o los factores cardiovasculares, otros factores psicológicos como la ansiedad o la depresión. Varios estudios poblacionales han documentado una asociación entre depresión y demencia, si bien la naturaleza y la extensión de esta asociación todavía no ha sido bien establecida. Dos meta-análisis apuntaban que la depresión es un factor de riesgo verdadero de demencia (Diniz *et al.*, 2013; Cherbuin *et al.*, 2015), aunque otros estudios sugerían que la depresión es en realidad un síntoma prodrómico de las enfermedades que causan demencia.

La relación entre ansiedad y demencia ha sido estudiada recientemente (Gallacher *et al.*, 2009; Burton *et al.*, 2013; De Bruijn *et al.*, 2014; Petkus *et al.*, 2016; Kassem *et al.*, 2018; Acosta *et al.*, 2018) pero la naturaleza de esta relación permanece poco clara. Los estudios existentes han producido resultados contradictorios. Varios estudios sugieren que la ansiedad es un factor de riesgo de demencia (Gallacher *et al.*, 2009; Burton *et al.*, 2013; Gulpers *et al.*, 2016), sin embargo, otros estudios (De Bruijn *et al.*, 2014) no encontraron asociación ni para los síntomas de ansiedad ni para los trastornos de ansiedad. La evidencia no concluyente documentada podría deberse a diferencias metodológicas (diferentes métodos de evaluación de la ansiedad, distinta duración del seguimiento, heterogeneidad de la muestra...). A la hora de abordar la ansiedad como factor de riesgo de demencia, la influencia de la depresión en esta asociación sigue sin estar clara. Es importante destacar que los síntomas ansiosos y depresivos muy a menudo ocurren de forma simultánea (Byers *et al.*, 2010; De la Cámara *et al.*, 2008) y la depresión puede duplicar el riesgo de enfermedad de Alzheimer (Cherbuin *et al.*, 2015). En un estudio reciente (Mortmais *et al.*, 2018), se destacaba la influencia de la depresión en esta asociación, considerando que una vez se controlaba por los síntomas depresivos, la asociación entre ansiedad y demencia dejaba de ser significativa, pero no al revés. No obstante, este estudio consideraba la ansiedad “rasgo” y no un diagnóstico de trastorno de ansiedad.

Así pues, la naturaleza de esta asociación no está esclarecida del todo y se necesitan más investigaciones para examinar la asociación entre la ansiedad y la incidencia de demencia y específicamente de Enfermedad de Alzheimer y de demencia vascular mediante el ajuste de las variables de confusión. La investigación en este sentido, permitirá clarificar si la ansiedad es un factor de riesgo de demencia y las implicaciones clínicas presentan elevada

importancia, ya que la detección de los cuadros de ansiedad en el adulto y su adecuado tratamiento podrían considerarse estrategias adecuadas para la prevención de una patología tan devastadora como la demencia. Por otra parte, el estudio de una forma separada de los subtipos mas frecuentes y la relación de la ansiedad con ellos, permitirá ser mas específicos a la hora de abordar esta cuestión.

Los trabajos que se presentan en esta Tesis Doctoral se enmarcan en una misma unidad temática centrada en el estudio de la ansiedad como posible factor de riesgo de demencia global y de sus principales subtipos: la Enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular.

El primero de los trabajos (ver apartado 1.2.1) es un meta-análisis de la prevalencia de la ansiedad en personas mayores en España, que permite vislumbrar la importancia epidemiológica de esta patología en nuestro medio que se ha propuesto como un posible factor de riesgo de demencia.

Así, los otros tres trabajos que componen la presente tesis doctoral, van dirigidos a estudiar la relación entre la ansiedad y la demencia (ver apartado 1.2.2), Enfermedad de Alzheimer (ver apartado 1.2.3) y demencia vascular (ver apartado 1.2.4) en la muestra del Proyecto ZARADEMP. El estudio ZARADEMP, como se explicará de forma detallada más adelante, es un estudio longitudinal de base comunitaria, con 5 etapas (olas) llevado a cabo en Zaragoza (Lobo *et al.*, 2005). Se utilizaron los datos correspondientes al inicio del estudio (ola I, que empezó en 1994) y de las dos etapas siguientes de seguimiento (ola II, en 1997; y ola III, en 1999). En 1991, se seleccionó una muestra aleatorizada del censo de Zaragoza de personas de 55 años o más que residían en la comunidad, estratificada por edad y sexo. Se incluyó también a individuos que estuvieran institucionalizados. Un total de 4803 sujetos fueron incluidos para la primera entrevista (ola I). Debido a que el estudio tenía especial interés en individuos que no tuvieran demencia, 746 sujetos que fueron identificados como casos o subcasos de demencia no fueron incluidos, dejando una muestra de 4057 sujetos para el seguimiento. En esta muestra se estudió si la ansiedad al inicio del estudio se relacionó con un aumento del riesgo de demencia y de sus diferentes subtipos durante el seguimiento con respecto a los que no padecían ansiedad, contribuyendo así a aumentar la evidencia disponible en el estudio de la ansiedad como posible factor de riesgo de demencia.

1.2. PRESENTACIÓN DE LOS TRABAJOS QUE COMPRENDE LA TESIS

A continuación, se presentan los trabajos que forman parte de esta Tesis Doctoral, destacando, tanto la justificación de cada trabajo como las hipótesis a estudio. Tal como se ha indicado, los trabajos se agrupan en una misma unidad temática que tiene como objeto principal el estudio de la ansiedad como factor de riesgo de demencia global y de sus principales subtipos, la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular. En primer lugar, llevamos a cabo una revisión sistemática y meta-análisis para estudiar la prevalencia de ansiedad en mayores de 55 años en España, y así conocer la frecuencia de este posible factor de riesgo de demencia en la población objeto de estudio. Posteriormente, y centrándonos en nuestra muestra, estudiamos la relación de la ansiedad con la demencia y sus principales subtipos: la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular.

1.2.1 Prevalencia de la ansiedad en personas mayores en España: meta-análisis.

España es uno de los países con el índice de envejecimiento más elevado, con un 18,4% de personas mayores de 65 años (Abellán-García *et al.*, 2017). A pesar de que existían algunos estudios individuales acerca de la prevalencia de ansiedad en diferentes regiones de España (Carreira-Capéans y Facal, 2017; Garín *et al.*, 2014), los datos relacionados con la prevalencia de la enfermedad son escasos y hasta el presente trabajo no se había realizado una síntesis de estos resultados. Por tanto, dadas las implicaciones que para la salud tiene el trastorno de ansiedad, resultaba pertinente la estimación de la prevalencia global de dicha patología en las personas mayores en nuestro país. Dentro de los trastornos de ansiedad, se consideraron el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) y el trastorno de pánico (TP).

1.2.2 Ansiedad clínicamente significativa como factor de riesgo de demencia en ancianos que residen en la comunidad.

Debido a las consecuencias devastadoras de la demencia y la ausencia en el momento actual de tratamiento curativo para la misma, la investigación acerca de los factores de riesgo modificables adquiere una gran relevancia. La ansiedad se propuso como un posible factor de riesgo de demencia (Prince *et al.*, 2014), aunque las evidencias a ese respecto continuaban siendo controvertidas. Recientemente se ha estudiado la relación entre la ansiedad y la demencia (Gallacher *et al.*, 2009; Burton *et al.*, 2013; de Bruijn *et al.*, 2014; Petkus *et al.*, 2016; Kassem *et al.*, 2018; Acosta *et al.*, 2018) pero todavía no esta clara

la naturaleza de esta relación, es decir, si se trata de un verdadero factor de riesgo o si sería más bien una consecuencia de la demencia que ya habría empezado. Varios estudios sugerían que la ansiedad es un factor de riesgo de demencia (Gallacher *et al.*, 2009; Burton *et al.*, 2013; Gulpers *et al.*, 2016), y otros estudios estimaron que el riesgo de demencia se incrementaba en un 40-78% en aquellos que tenían síntomas de ansiedad (Petkus *et al.*, 2016; Kassem *et al.*, 2018; Acosta *et al.*, 2018). No obstante, en el estudio de De Bruijn *et al.* (2014), no se reportó asociación ni para los trastornos de ansiedad ni para los síntomas de ansiedad. Estas discrepancias entre estudios pueden ser explicadas por variaciones en la metodología tales como la duración del seguimiento, las variables por las que se controlaba el análisis o los métodos utilizados para el diagnóstico y evaluación de la ansiedad y la demencia. A excepción del estudio de De Bruijn *et al.* (2014) que utilizaron los criterios DSM-IV para los trastornos de ansiedad en una de las muestras, otros estudios (Gallacher *et al.*, 2009; de Bruijn *et al.*, 2014; Petkus *et al.*, 2016; Kassem *et al.*, 2018; Acosta *et al.*, 2018) utilizaron escalas y cuestionarios y ninguno de ellos utilizó instrumentos recomendados para población geriátrica (Therrien y Hunsley, 2012). Además, en estos estudios previos no se consideró el riesgo competitivo de muerte, que resulta de vital importancia en los modelos de estimación de la incidencia de una enfermedad, especialmente en población anciana, debido a que la muerte podría impedir la ocurrencia de la demencia (Berry *et al.*, 2010).

Así, el objetivo del presente estudio fue evaluar en una muestra comunitaria de población mayor de 55 años (Estudio ZARADEMP) si la ansiedad clínicamente significativa se asociaba de forma significativa con un aumento del riesgo de demencia teniendo en cuenta el riesgo competitivo de muerte.

1.2.3 Ansiedad clínicamente significativa y riesgo de demencia tipo Alzheimer en ancianos que residen en la comunidad: seguimiento de 4,5 años.

En la clasificación de las demencias, la enfermedad de Alzheimer (EA) constituye el subtipo más frecuente (Grasset *et al.*, 2016), por lo que el estudio de forma específica de los factores de riesgo modificables de la misma tiene especial importancia. En el caso de los factores psicológicos, la depresión como factor de riesgo de EA ha sido ampliamente estudiada (Cherbuin *et al.*, 2015; Gracia-García *et al.*, 2015), no así la ansiedad. Un meta-análisis reciente (Becker *et al.*, 2018) apuntaba que los sujetos que padecían ansiedad tenían un 53% más de riesgo que aquellos que no sufrían ansiedad, postulando la ansiedad como un posible factor de riesgo de EA. No obstante, la mayoría de las medidas utilizadas para

identificar casos de ansiedad en los artículos incluidos en este meta-análisis carecían de la evidencia suficiente para garantizar su uso en personas mayores.

Así, el objetivo principal de nuestro estudio fue analizar si la ansiedad clínicamente significativa y diagnosticada mediante métodos validados para uso en población geriátrica se asociaba con un aumento del riesgo de enfermedad de Alzheimer en una muestra con base comunitaria procedente del estudio ZARADEMP, teniendo en cuenta también el riesgo competitivo de muerte. Además, un segundo objetivo fue el cálculo de la Fracción Atribuible Poblacional (FAP) de la EA debida a la ansiedad. La FAP muestra la proporción de EA que es debida a la ansiedad, asumiendo una relación causal y una estimación libre de sesgo, y siendo función tanto del riesgo relativo estimado como de la prevalencia de ansiedad.

1.2.4 Ansiedad y riesgo de demencia vascular en una muestra de ancianos que residen en la comunidad: el papel del sexo.

La demencia vascular, como ya se había mencionado previamente, ha sido considerada el segundo tipo más frecuente de demencia, con casi un 20% de los casos (Prince y Jackson, 2014). La incidencia también aumenta con la edad, pero de forma menos marcada que en el caso de la EA (Jorm y Jolley, 1998). La mayoría de los estudios han sugerido que los hombres presentan un mayor riesgo que las mujeres de padecer demencia vascular, con lo que el perfil de riesgo podría ser diferente en varones y en mujeres (Podcasy y Epperson, 2016; Gannon *et al.*, 2019).

El estudio de la ansiedad como posible factor de riesgo de demencia vascular ha sido todavía más reciente. En 2018 se publicó un meta-análisis (Becker *et al.*, 2018) que incluyó sólo dos estudios (Gallacher *et al.*, 2009; Zilkens *et al.*, 2014) y que señaló que la ansiedad se relacionaba de forma significativa con un aumento de riesgo de demencia vascular. Ambos estudios se llevaron a cabo en población de mediana edad y tan sólo uno de los dos fue prospectivo (Gallacher *et al.*, 2009). No se conoce si la ansiedad en edades avanzadas de la vida es un factor de riesgo independiente de demencia vascular, pero es cierto que estudiar esta cuestión podría permitir desarrollar estrategias de prevención, y esto se consigue de forma más adecuada mediante el uso de estudios de cohortes, especialmente en población anciana (Burns *et al.*, 2011; Kingston y Jagger, 2017).

Teniendo en cuenta el mencionado contexto, el objetivo principal del último trabajo de la presente Tesis fue evaluar la asociación entre ansiedad y riesgo de demencia vascular en una cohorte con base comunitaria (estudio ZARADEMP). Debido a las diferencias en el perfil de riesgo entre varones y mujeres, el análisis se estratificó por sexo.

2. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

2.1 OBJETIVOS GENERALES

- Revisar la bibliografía y estimar la prevalencia de la ansiedad en personas mayores en España que residen en la comunidad y/o se encuentran institucionalizadas en residencias y comparar la prevalencia estimada con la hallada en otros estudios llevados a cabo en otros países.
- Evaluar si la ansiedad clínicamente significativa se asocia con un mayor riesgo de demencia en una muestra de personas mayores con base comunitaria, teniendo en cuenta el riesgo competitivo de muerte, y controlando por variables de confusión entre las que se incluye la depresión.
- Evaluar si la ansiedad clínicamente significativa se asocia a un mayor riesgo de Enfermedad de Alzheimer en una cohorte de personas mayores con base comunitaria, teniendo en cuenta el riesgo competitivo de muerte y controlando por variables de confusión entre las que se incluye la depresión.
- Analizar la asociación entre ansiedad y riesgo de demencia vascular en una cohorte de personas mayores con base comunitaria, estratificando el análisis por sexo, debido a las diferencias entre varones y mujeres con respecto al perfil de riesgo y controlando por variables de confusión entre las que se incluye la depresión.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

En el caso del meta-análisis de la prevalencia de ansiedad (ver apartado 1.2.1):

- Calcular la prevalencia puntual, a los 12 meses y la prevalencia vida de la ansiedad en personas mayores en España.

A la hora de evaluar la relación entre ansiedad y demencia global (ver apartado 1.2.2.):

- Calcular la tasa de incidencia de demencia en función de acuerdo a los casos, subcasos o no casos de ansiedad, así como la razón de tasa de incidencia (Incidence Rate Ratio, en inglés) comparando entre grupos.
- Construir la función de incidencia acumulada (CIF, en inglés) de la demencia en función del estado de ansiedad para valorar diferencias entre ellas.

- Realizar un análisis de regresión multivariante (ajustes por múltiples variables de confusión explicadas en apartado 5.2.5) teniendo en cuenta el riesgo competitivo de muerte para valorar diferencias en la Subdistribution Hazard Ratio de la incidencia de demencia en función de la ansiedad (casos, subcasos o no casos).

En cuanto al estudio de la ansiedad como posible factor de riesgo de Enfermedad de Alzheimer (EA (ver apartado 1.2.3)):

- Realizar análisis de regresión multivariante (ajustes por múltiples variables de confusión explicadas en apartado 5.2.5) teniendo en cuenta el riesgo competitivo de muerte para valorar diferencias en la Subdistribution Hazard Ratio de la incidencia de la Enfermedad de Alzheimer en función de la ansiedad (casos, subcasos o no casos).
- Calcular la Fracción Atribuible Poblacional (FAP) de la EA atribuible a la ansiedad en la muestra de estudio, es decir, la proporción de riesgo de EA que se podría evitar si se previniera la ansiedad, asumiendo entre ellas una relación causal y libre de sesgos.

En cuanto a la relación entre la ansiedad y la demencia vascular (ver apartado 1.2.4):

- Realizar un análisis de supervivencia multivariante con un modelo de regresión teniendo en cuenta el riesgo competitivo de muerte y estratificado por sexo, de cara a valorar las diferencias en el perfil de riesgo en función de la ansiedad y del sexo.

3. APORTACIONES DE LA DOCTORANDA

La participación de la doctoranda en la elaboración de los trabajos que componen la presente tesis doctoral ha sido activa desde su inicio y hasta el final de este proceso. La aparición de la doctoranda en los puestos de autoría preferente, cuando así se produzca, sirve como reconocimiento del resto de los coautores de este papel activo.

En el primer trabajo (ver apartado 1.2.1), que consistió en el meta-análisis de la prevalencia de ansiedad en España, la doctoranda contribuyó al diseño del estudio y realizó la búsqueda sistemática de los estudios incluidos en el meta-análisis así como su selección y extracción de datos. Además, intervino en la elaboración tanto de la discusión como de la introducción del artículo y en la elaboración de las tablas y figuras incluidas en el trabajo.

En el segundo trabajo (ver apartado 1.2.2.), la doctoranda contribuyó en la elaboración de la discusión, en la revisión crítica del artículo y en la adaptación del mismo a las normas de publicación.

En el tercer trabajo (ver apartado 1.2.3), la doctoranda participó en la conceptualización y diseño del estudio, en la adquisición de los datos, así como en su análisis e interpretación. Además, contribuyó a la redacción tanto de la introducción como de la discusión y conclusiones del artículo y en su adaptación a las normas de publicación.

En el cuarto y último trabajo (ver apartado 1.2.4), la doctoranda contribuyó a la conceptualización y diseño del estudio, participó en el análisis e interpretación de los datos y redactó la introducción, discusión y las conclusiones; así como participó en la adaptación del presente a las normas de publicación. En este último trabajo de la presente tesis, y como respuesta a la adquisición progresiva de mayores responsabilidades, la doctoranda fue la autora de correspondencia.

4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LOS CONOCIMIENTOS PREVIOS

4. 1 EVIDENCIA ACERCA DE LA RELACIÓN ENTRE ANSIEDAD Y RIESGO DE DEMENCIA GLOBAL

El estudio de la ansiedad como factor de riesgo de demencia es reciente. En el *World Alzheimer Report* de 2014 (Prince et al., 2014), se afirmaba que existía una evidencia todavía escasa para concluir que la ansiedad podía ser un factor de riesgo independiente de demencia, basándose en resultados de cohortes prospectivos y casos controles publicados hasta entonces. Entre los estudios prospectivos, destaca el estudio *Welsb Caerphilly* (Gallacher et al., 2009), que incluyó 1160 personas de edades comprendidas entre los 48 y los 67 a las que se les midió los niveles de ansiedad y se realizó seguimiento durante 17 años. Así, la ansiedad se asoció con un aumento del riesgo de demencia incidente durante el seguimiento (OR: 2,89; IC 95%: 1,27-6,54), pero esta relación dejaba de ser significativa cuando se ajustaba por factores de riesgo vasculares y de salud general. En el estudio de Rotterdam (de Bruijn et al., 2014) no se halló asociación significativa ni para los síntomas de ansiedad (HR: 1,05; IC 95%: 0,77-1,43) ni para los trastornos de ansiedad (HR: 0,92; IC 95%: 0,58-1,45). Otro estudio caso control del Reino Unido (Burton et al., 2013), encontró que el diagnóstico de ansiedad se asociaba de forma significativa con la demencia (OR: 2,76; IC 95%: 2,11-3,62), no así cuando la ansiedad se presentaba de forma comórbida con la depresión.

4.1.2 Revisión Sistemática y Meta-análisis de Gulpers et al. (2016).

Posteriormente, Gulpers et al. (2016) llevaron a cabo una revisión sistemática y meta-análisis con los siguientes objetivos, resumidos principalmente en dos: un primer objetivo que consistió en valorar si la ansiedad predice el deterioro cognitivo y/o la demencia en la comunidad y un segundo objetivo que fue valorar el efecto de la ansiedad en la conversión a demencia en pacientes referidos a clínicas de memoria. Para la presente revisión nos limitaremos a abordar el primer objetivo, ya que el objeto de nuestro estudio es una muestra comunitaria.

En cuanto a la metodología, realizaron una búsqueda en PubMed, Psychinfo, Embase y Cinah de estudios de cohortes acerca de la asociación entre la ansiedad y el deterioro cognitivo o la conversión a demencia publicados hasta enero de 2015. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: estudios longitudinales de cohortes, ansiedad

clínicamente relevante (dicotómica) basada tanto en una escala validada como en un trastorno de ansiedad de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) o el DSM (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales), y, en función del objetivo del estudio, que fueran muestras comunitarias o de clínicas de la memoria. Así, excluyeron aquellos estudios en los que la ansiedad sólo se recogió como un rasgo de personalidad, si los sujetos tenían demencia al inicio del estudio, muestras que se basaran al inicio del estudio en enfermedades somáticas específicas como por ejemplo diabetes, ictus o depresión y, por último, estudios sobre el deterioro cognitivo leve con patología neurodegenerativa establecida (ya que se sobreestimaría la conversión a demencia). Seleccionaron en una primera fase los artículos en base a los títulos y resúmenes y posteriormente a texto completo.

Después se realizó la extracción de los datos. La información más relevante la constituyó especialmente el número y porcentaje de deterioro cognitivo y demencia, la tabla cruzada para ansiedad y deterioro cognitivo o demencia, las medidas de asociación (OR, HR o RR, IC 95% y valor-p) y la conclusión general del estudio. Posteriormente se evaluó la calidad metodológica, teniendo en cuenta un total de 26 ítems en relación a 1) muestra de pacientes, 2) seguimiento de los pacientes, 3) pérdidas durante el seguimiento, 4) resultados, 5) variables pronósticas y 6) análisis. A cada uno de estos 26 ítems se les otorgó las siguientes puntuaciones en función de si lo evaluado estaba presente (1 punto), era cuestionable (0,5 puntos) o no lo presentaba (0 puntos). Con el fin de obtener una medida global de calidad, se sumaron las puntuaciones obtenidas en cada ítem y se dividieron por los 26 ítems (rango de 0 a 1).

En relación al análisis estadístico, utilizaron el *software* Stata (versión 12.0) para llevar a cabo el meta-análisis con un modelo de efectos aleatorios, calculando riesgo relativo combinado (RR) e intervalos de confianza al 95%(IC 95%). Cuando un estudio no incluyó riesgos relativos, si aportaba Hazard ratio (HR) u odds ratio (OR) se usaron estas medidas para calcular el riesgo relativo. Si los estudios incluidos aportaban un análisis multivariante, se seleccionó el riesgo relativo más ajustado. En el caso de que no incluyeran riesgos relativos ajustados, se incluyeron también los riesgos relativos no ajustados con el fin de incluir tantos estudios como fuera posible. El efecto de incluir riesgos relativos ajustados y no ajustados se estudió mediante análisis de metarregión y de sensibilidad que se limitaron a aquellos estudios que usaron estimaciones ajustadas. La posibilidad del sesgo de publicación fue analizada mediante el diagrama del embudo y el test de Egger. Se aplicaron el test Q para estudiar la heterogeneidad, y cuando fueron significativos, se llevó a cabo una

metarregresión teniendo en cuenta diferentes variables como posibles fuentes de las diferencias entre estudios (localización del estudio, edad media, puntuación media en el MMSE, escala para evaluación de la ansiedad (autoinformada, basada en un informador o escala clínica), duración del seguimiento, calidad metodológica, ajuste por depresión, y riesgo relativo ajustado vs riesgo relativo sin ajustar). Además, la fracción atribuible poblacional (FAP) se calculó como medida de impacto de salud pública, utilizando la fórmula de Levin (Levin, 1953). Por último, estimaron la prevalencia de la ansiedad desde un meta-análisis de efectos aleatorios.

En cuanto a los resultados, en la búsqueda inicial se obtuvieron un total de 7.758 estudios, incluyendo finalmente en la revisión sistemática un total de 20.

En relación al objetivo que nos ocupa, es decir, estudios de muestras comunitarias, encontraron que seis estudios (n=6.004 sujetos) investigaron si la ansiedad era un predictor de demencia en la comunidad. La puntuación media en la evaluación metodológica fue de 0,75 y los tamaños muestrales oscilaron entre 321 (Chan *et al.*, 2011) y 2.708 sujetos (de Bruijn *et al.*, 2014). Un estudio incluyó una muestra que fue inferior a los 100 sujetos (N=47) (Palmer *et al.*, 2007). La duración del seguimiento difirió entre los 2 y los 3,4 años, con un único estudio con una duración de 11,8 años (de Bruijn *et al.*, 2014). La prevalencia estimada de ansiedad en estas muestras comunitarias con y sin DCL al inicio del estudio fue del 15% (IC 95% 10-20%).

El meta-análisis evidenció que la ansiedad era predictor significativo de demencia con un riesgo relativo de 1,57 (IC 95%: 1,02-2,42). La heterogeneidad entre los estudios fue elevada ($I^2=74,5\%$; $Q=21,25$; $df=5$; $p<0,01$). Los análisis de metarregresión que se llevaron a cabo evidenciaron que la edad media de la muestra del estudio tuvo un efecto significativo en la heterogeneidad. La asociación con ansiedad fue mayor en aquellos de 80 años o más con un riesgo relativo de 2,51 (IC 95%: 1,96-3,22), en contraposición del 1,23 para aquellos menores de 80 años (IC 95%: 0,89-1,69). Además, el uso de diferentes escalas para valorar la ansiedad tuvo efecto en el resultado, con asociaciones más fuertes en dos estudios que usaron escalas basadas en la clínica. Además, estos dos estudios fueron también los que tenían una edad media de más de 80 años (Palmer *et al.*, 2007; Burton *et al.*, 2013). La FAP sugirió que el 7,9% del riesgo de demencia es atribuible a la ansiedad asumiendo una relación causal entre ambas variables. (Ver figura 1)

El análisis de sensibilidad incluyendo solo riesgos relativos ajustados (sólo 3 estudios), arrojó un RR de 1,68 que fue no significativo (IC 95%: 0,94-3,02), con además

heterogeneidad significativa que de nuevo se explicó por asociaciones más fuertes en estudio

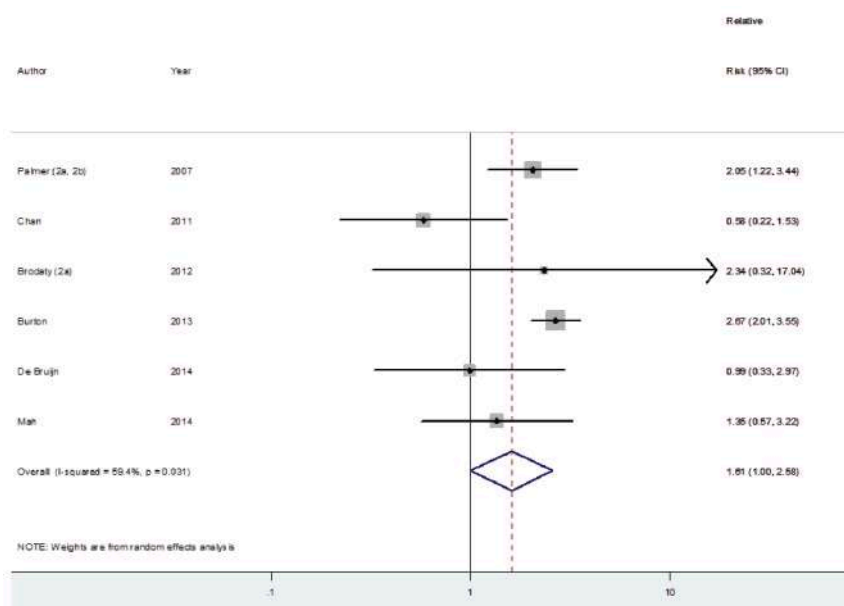


Figura 1. Diagrama de bosque referente a la relación entre ansiedad y riesgo de demencia. Tomado de [Gulpers *et al.* \(2016\)](#).

Entre los hallazgos principales del meta-análisis de [Gulpers *et al.* \(2016\)](#) destaca que la ansiedad está asociada con un riesgo mayor de deterioro cognitivo y posiblemente de demencia incipiente en muestras comunitarias. Esta asociación parece ser mayor en el grupo de los mayores de 80 años. El 7,9% del riesgo de demencia en muestras comunitarias se atribuyó a la ansiedad.

En relación al estudio de la ansiedad como factor de riesgo de demencia global, en el trabajo de [Gulpers *et al.* \(2016\)](#) se recogía que el análisis de sensibilidad para demencia en muestras comunitarias basado en riesgos relativos ajustados únicamente (N=3) mostró un RR no significativo, sin embargo, de similar magnitud que el de la muestra global, y con un intervalo de confianza más amplio debido a un estudio de muestra amplia con un RR no significativo (RR: 0,99) ([De Bruijn *et al.*, 2014](#)). Sin embargo, los otros dos estudios incluidos en el análisis ([Burton *et al.*, 2013](#); [Mahet *et al.*, 2015](#)) encontraron una asociación estadísticamente significativa a favor del aumento de riesgo. No obstante, estos autores apuntan que eran necesarios estudios que replicaran estos hallazgos, con una metodología rigurosa que garantizase la confirmación del hallazgo reportado de que ansiedad es un predictor del deterioro cognitivo y la demencia en la comunidad.

Apuntaban en su discusión la controversia acerca de si la ansiedad podría ser un síntoma prodrómico de la demencia o un verdadero factor de riesgo. Atendiendo a esta primera hipótesis, los sentimientos de ansiedad emergen a menudo cuando las personas

mayores son conscientes de sus problemas, a menudo sutiles, a nivel cognitivo. Así podrían mostrar intenso temor a desarrollar demencia en el futuro. En los estadios más avanzados del proceso neurodegenerativo, los niveles de ansiedad suelen disminuir como consecuencia de un deterioro importante en el funcionamiento cognitivo que es necesario para ser consciente de las dificultades en funcionamiento diario (Wetzels *et al.*, 2010). Así, esta ansiedad reactiva al deterioro cognitivo aparecería en edades avanzadas, del mismo modo que la propia edad avanzada hace más probable la aparición de la demencia. De hecho, estos autores destacan los resultados de su análisis de meta-regresión por el cual el mayor riesgo entre los ancianos más mayores podría estar en consonancia con la hipótesis de la ansiedad como un signo prodrómico de demencia. De esta forma, ellos apuntan a la posibilidad de que en el subgrupo de participantes más jóvenes, los cambios cognitivos sean con mayor frecuencia transitorios y secundarios a una psicopatología subyacente, mientras que en el caso de los más ancianos, se deba más a menudo a un proceso neurodegenerativo. Dado que los estudios llevados a cabo en los ancianos más mayores también diferían en el uso de las escalas de evaluación de la ansiedad (escalas clínicas), los resultados también se podrían explicar por el uso de instrumentos más fiables, ya que los pacientes ancianos tienden a no reportar los síntomas de ansiedad cuando se usan cuestionarios autoadministrados (Henriks *et al.*, 2010).

Estos autores también se hacen eco de la hipótesis de la ansiedad como factor causal de demencia e incluyen las siguientes hipótesis biológicas que describiremos con más detalle en el apartado discusión (ver apartado 7) de esta memoria de tesis. De una forma resumida, Gulpers *et al.* (2016) hacen referencia a la hipótesis de la hipercortisolemia, entendiendo como que unos niveles elevados de estrés se traducen en niveles elevados de cortisol en sangre de forma mantenida que se han relacionado, entre otros hallazgos, con una atrofia hipocampal (Sapolsky *et al.*, 2000; Erickson *et al.*, 2003). Otra de las hipótesis planteadas es la relación que existe entre la ansiedad y el aumento de las enfermedades cardiovasculares, que son a su vez factores de riesgo de demencia (Lambiase *et al.*, 2014; Batelaan *et al.*, 2016). En tercer lugar aluden al papel de la neuroinflamación, ya que trastornos relacionados con el estrés entre los que se incluyen los trastornos de ansiedad se han relacionado con niveles elevados de citoquinas proinflamatorias (Furtado *et al.*, 2015) que se han relacionado con déficits en el funcionamiento cognitivo (Reichenberg *et al.*, 2001). Otra de las hipótesis que se ha señalado es la asociación de la ansiedad con la disminución de los niveles del BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) (Domingos da Silveira da Luz *et al.*, 2013) que se ha considerado esencial para plasticidad y

regeneración neuronal (Teixeira *et al.*, 2010). En último lugar, estos autores recogen la relación entre la ansiedad y la disminución de la reserva cognitiva, que favorecería un aumento de riesgo de demencia (Stern, 2012).

Si se asume que la ansiedad es un factor de riesgo de demencia, el riesgo de demencia atribuido a la ansiedad en la población general es modesto (FAP: 7,9%). Este porcentaje se encuentra entre otros ya reconocidos factores de riesgo de demencia como es la hipertensión (FAP: 5,1%) o la depresión (FAP: 7,9%) (Norton *et al.*, 2014).

El meta-análisis de Gulpers *et al.* (2016) fue el primero que sintetizó la evidencia disponible en relación a la ansiedad como posible factor de riesgo de deterioro cognitivo y de demencia. Una de las principales fortalezas de este estudio fue la realización de análisis por separado entre las muestras clínicas y las muestras comunitarias, minimizando de esta forma el sesgo de derivación en las muestras clínicas.

Entre las principales limitaciones, los autores destacan el hecho de que, debido a la escasez de estudios, no pudieron incluir en el meta-análisis sólo estudios que aportaran un riesgo relativo ajustado. No obstante, y para intentar limitar esta carencia, realizaron análisis de metarregresión donde comprobaron que el hecho de incluir riesgos relativos ajustados o no, no era la explicación de la heterogeneidad entre los estudios. Por otra parte, el análisis de sensibilidad que realizaron restringido únicamente a aquellos estudios que aportaron medidas ajustadas, no cambió la asociación encontrada. Otra limitación a tener en cuenta es el uso de diferentes escalas y medidas de ansiedad entre los diferentes estudios, así como la inclusión de estudios en los que se medía la ansiedad mediante escalas no diseñadas para ello, y sólo desde un punto de vista sintomático como es el caso del NPI (Neuropsychiatric Inventory) o la escala de depresión de Hamilton (HADS). Debido de nuevo a la escasez de estudios, no fue posible realizar subanálisis de métodos específicos de medida de ansiedad así como tampoco de los subtipos de trastornos de ansiedad. Otro aspecto a destacar fue la incorporación de estudios al análisis que no ajustaron por depresión, siendo que ansiedad y depresión a menudo ocurren de forma comórbida. En los estudios originales incluidos, sólo 5 de ellos ajustaron por síntomas depresivos, lo que no cambió en esencia su resultado.

Gulpers *et al.* (2016) concluyen en su meta-análisis que la ansiedad se asocia a un mayor riesgo de presentar deterioro cognitivo y demencia. Apuntaban que eran necesarios nuevos estudios orientados a dilucidar la posible asociación causal así como los posibles mecanismos implicados en ella. De cualquier forma, tanto si esta asociación se demostraba o no, los autores hacían hincapié en la necesidad de los clínicos de prestar atención a la

ansiedad como un posible predictor de la demencia, especialmente cuando esta aparece en edades avanzadas de la vida. Como ya se apuntó previamente, los trastornos de ansiedad que emergen en las edades avanzadas son muy poco frecuentes, apareciendo la mayoría de los mismos en edades jóvenes y medianas (Kessler *et al.*, 2005). El estudio de Gulpers *et al.* (2016) se considera de importante relevancia en el estudio de la ansiedad como factor de riesgo de demencia, al ser el primero que sintetizó la evidencia disponible en relación a este campo.

4.1.2 Revisión sistemática de Gimson *et al.*, (2018).

Posteriormente a Gulpers *et al.*(2016), Gimson *et al.* (2018) publicaron una revisión sistemática que tenía como objetivo revisar la literatura científica disponible hasta esa fecha en relación a la asociación entre ansiedad clínicamente relevante y riesgo de demencia en un tiempo igual o superior a 10 años. Esta nueva revisión se diferenciaba de la de Gulpers *et al.* (2016) en varios aspectos importantes, que tenían que ver fundamentalmente en los criterios de selección de los estudios a incluir. En primer lugar, el aspecto referente a la “ansiedad clínicamente relevante”, ya que en este trabajo se seleccionaron estudios en los que el diagnóstico de ansiedad o la evaluación de síntomas de ansiedad cumplieran criterios diagnósticos utilizando un instrumento o herramienta estandarizada para medirla. En segundo lugar, únicamente seleccionaron estudios en los que la ansiedad hubiera sido determinada al menos 10 años antes del diagnóstico de demencia y, por último, se seleccionaron estudios tanto prospectivos como retrospectivos para este fin. Los datos extraídos de los estudios fueron los referentes al diseño del estudio, las características de la muestra (incluyendo nivel educativo y edad), duración del seguimiento, la tasa de abandono, ansiedad (incluyendo la medida y la puntuación obtenida al inicio del estudio), criterios para la evaluación de la demencia y medidas para evaluación de depresión considerada como un factor de confusión. Evaluaron la calidad y el riesgo de sesgos de los estudios seleccionados mediante la escala de Newcastle-Ottawa (NOS).

Tras la búsqueda inicial y el filtraje a través de la lectura del título y el resumen, seleccionaron 18 artículos a texto completo y de estos escogieron 4. Ninguno de estos 4 estudios había sido incluido en el meta-análisis previo (Gulpers *et al.*, 2016). Dos de estos estudios eran de cohortes prospectivos (Gallacher *et al.*, 2009;Petkuset *et al.*, 2016), mientras que los dos restantes (Zilkens *et al.*, 2014; Boot *et al.*, 2013) eran retrospectivos (estudios caso-control). Los dos primeros incluyeron muestras con base comunitaria en las que se

había descartado demencia al inicio del estudio, en el caso específico de [Petkus et al. \(2016\)](#) sólo incluían parejas de gemelos. En el caso de los retrospectivos, se basaron en registros tanto clínicos como comunitarios y no se pudo incluir una evaluación cognitiva del punto considerado como inicio que descartara por completo la demencia. En cuanto a las medidas de evaluación de la ansiedad hubo también diferencias entre ellos. Los dos retrospectivos ([Zilkens et al., 2014](#); [Boot et al., 2013](#)) utilizaron diagnóstico de trastorno de ansiedad de la CIE-10, ya que hacían referencia a diagnósticos clínicos. En el caso de los prospectivos, el de [Gallacher et al. \(2009\)](#) utilizó el STAI (State Trait Anxiety Inventory), considerando ansiedad clínicamente significativa cuando la puntuación obtenida en esta escala era superior a 39-40. El estudio de [Petkus et al., \(2016\)](#) utilizó una subescala de la STPI (State Trait Personality Inventory) que comparte algunos ítems con la STAI y que, si bien no tiene un punto de corte establecido para ansiedad clínicamente significativa, se asume que puntuaciones superiores a 1 Desviación estándar de la media poblacional representarían a individuos con altos niveles de ansiedad. Por este motivo, y tras consenso de los autores, incluyeron este artículo entre los seleccionados. El diagnóstico de demencia se hizo conforme a criterios DSM-III y IV o CIE-10 a excepción del estudio de [Boot et al.\(2013\)](#) que, dado que sólo incluía demencia por Cuerpos de Lewy se basaron en los criterios clínicos publicados para esta patología (tabla 1).

Los resultados de los estudios incluidos iban a favor del aumento de riesgo de demencia en aquellos que tenían un diagnóstico clínico de ansiedad o experimentaban síntomas clínicamente significativos al menos diez años antes del diagnóstico de demencia. Así, los valores de las OR de los diferentes estudios fueron los siguientes: [Zilkens et al.\(2014\)](#): OR=1,61 (IC 95%: 1,28-2,02); [Boot et al.\(2013\)](#): OR=7,4 (IC 95%: 3,5-16); [Gallacher et al. \(2009\)](#):OR=1,62 (IC 95%: 0,59-4,41) y [Petkus et al.\(2016\)](#): OR=1,48 (IC 95%: 1,01-2,18). En general, los estudios retrospectivos encontraron asociaciones mas fuertes entre la ansiedad en edades medias de la vida y el diagnóstico posterior de demencia que los estudios prospectivos que tenían un seguimiento de duración inferior. El estudio de [Petkus et al. \(2016\)](#) recogió que la asociación entre ansiedad elevada y demencia se mantenía cuando excluían a los participantes que habían desarrollado demencia en los primeros 5 años de seguimiento. Todos los estudios que se incluyeron en esta revisión sistemática controlaron su análisis por la sintomatología depresiva. En relación a la calidad, los cuatro estudios puntuaron alto en la escala NOS, de un máximo de 9 puntos, dos de ellos puntuaron 8 ([Boot et al., 2013](#); [Zilkens et al., 2014](#)) y los otros dos restantes puntuaron 7 ([Gallacher et al., 2009](#); [Petkus et al., 2016](#)).

En la discusión de esta revisión sistemática, los autores realizan una comparación con la previa de [Gulpers et al. \(2016\)](#), destacando que, en los estudios incluidos en la anterior, la duración del seguimiento era más corta (entre 2 y 3,8 años) con un único estudio con una duración de hasta 11,8 años, si bien en este último, la medida de duración hasta el diagnóstico de demencia fue inferior. [Gulpers et al. \(2016\)](#) obtuvieron una asociación entre la ansiedad y demencia más fuerte cuando los intervalos entre la evaluación de la ansiedad y el diagnóstico de demencia eran más cortos, lo que dificultó la afirmación de la hipótesis de que la ansiedad sea un factor de riesgo independiente de demencia y no permitió descartar la de que la ansiedad pudiera ser más bien un síntoma prodrómico. En la revisión de [Gimson et al. \(2018\)](#) plantean que teniendo en cuenta las cifras de los estudios incluidos en [Gulpers et al. \(2016\)](#) y los incluidos en esta revisión, la asociación entre ansiedad clínicamente significativa en edades medias de la vida y la demencia sería tan robusta como la relación entre ansiedad en edades avanzadas y la demencia. Plantean, además, que dado que la fase prodrómica de la demencia tiene una duración de varios años ([Pietrzak et al., 2015](#)), solo los estudios con un período extenso de seguimiento podrán concluir si la ansiedad es un verdadero factor de riesgo independiente de demencia.

Las limitaciones del estudio ya han sido planteadas en el desarrollo de este punto, destacando especialmente la inclusión de estudios retrospectivos, con una mayor probabilidad de presentar sesgos, en los que, además, no se pudo determinar la evaluación cognitiva en el punto considerado como inicio, lo que no permitió excluir de forma completa pacientes que ya presentaran inicios de deterioro cognitivo.

4.1.3 Meta-análisis de Santabárbara et al. (2019)

Nuestro meta-análisis ([Santabárbara et al., 2019](#)) nace como respuesta a la necesidad de continuar con el estudio de esta cuestión, suscitado principalmente por dos motivos teniendo en cuenta el meta-análisis previo de [Gulpers et al. \(2016\)](#). En primer lugar, en este meta-análisis no se separaban las muestras de participantes cognitivamente sanos de aquellos con deterioro cognitivo leve, por lo que se desconocía si la ansiedad supone un factor de riesgo independiente o mediador de la demencia en la población cognitivamente normal. Establecer si esto es así tendría implicaciones para el desarrollo de estrategias para combatir la demencia ([Gulpers et al., 2016](#)), lo que sin duda se consigue hacer de mejor forma mediante revisiones sistemáticas de estudios de cohortes ([Burns et al., 2011](#)).

Además, desde la publicación del meta-análisis de [Gulpers et al. \(2016\)](#), se habían publicado nuevos estudios longitudinales prospectivos que evaluaban la relación entre ansiedad y riesgo de demencia.

Así, los objetivos de este estudio fueron realizar una revisión sistemática de la literatura publicada acerca de la ansiedad como factor de riesgo de demencia y llevar a cabo un meta-análisis de estudios longitudinales prospectivos con base comunitaria en adultos mayores.

Se siguió la guía MOOSE para Meta-análisis de estudios epidemiológicos observacionales y se realizó una búsqueda hasta enero de 2018 en las bases de datos *Pubmed* y *Web of Science* por dos investigadores diferentes, mientras que otros dos investigadores revisaron al azar un 10% de los estudios para asegurar el acuerdo en los criterios de inclusión y exclusión y corroborar la elegibilidad de los estudios incluidos. La búsqueda se limitó a artículos publicados en lengua inglesa e inicialmente se realizó el cribado mediante la lectura del título y el resumen. En cuanto a los criterios de selección de los estudios, 1) debían incluir identificación al inicio del estudio de los casos de ansiedad, entendiendo la ansiedad como una variable dicotómica; 2) estudios prospectivos de base comunitaria; 3) se investigara la asociación entre ansiedad y e incidencia de demencia global; 4) ausencia de demencia al inicio del estudio y, por último 5) incluyera una medida resumen de la estimación (riesgo relativo o hazard ratio) con intervalos de confianza y ajustada al menos por edad (factor de riesgo más conocido de la demencia). Se excluyeron aquellos estudios que incluyeran muestras de pacientes con deterioro cognitivo leve, revisiones sistemáticas o meta-análisis, así como estudios que no incluyeran revisión por pares, con el fin de asegurar una calidad alta de los estudios incluidos.

En relación a la extracción de los datos, se centró en la información del país llevado a cabo el estudio, tamaño muestral, número de casos de ansiedad, número incidente de casos de demencia, porcentaje de mujeres, edad media, escala usada para medir la ansiedad, criterios clínicos utilizados para el diagnóstico de la demencia, variables por la que se había ajustado en el análisis, RR ajustados y duración del seguimiento.

La evaluación de la calidad se realizó mediante la escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para estudios de cohortes ([Wells et al., 2016](#)). Dos investigadores evaluaron la calidad y cuando hubo discrepancias participó un tercero. Un quinto investigador, ciego a los revisores “primarios” evaluó la selección de los artículos, la extracción de los datos y el riesgo de sesgos. Cualquier discrepancia surgida se resolvió mediante consenso por los autores.

En cuanto a la metodología estadística, y de forma resumida, se utilizaron riesgos relativos como medida de asociación y también se consideraron como equivalentes Hazard ratios (HRs) y odds ratios (ORs), lo que es apropiado cuando la medida de resultado es relativamente poco frecuente (prevalencia inferior a un 15%). Se seleccionaron de forma preferente riesgos relativos procedentes de los modelos más ajustados. Se llevó a cabo un meta-análisis de efectos aleatorios que permitiera la incorporación de HRs y ORs y tuviera en cuenta la heterogeneidad entre estudios.

Para la evaluación de la heterogeneidad se utilizó el estadístico de Hedges Q y además se reportó el estadístico I^2 (DerSimonian *et al.*, 1986; Higgins *et al.*, 2003). Se llevaron a cabo análisis de meta-regresión y de subgrupos para explorar las fuentes de la heterogeneidad, así como un análisis de sensibilidad que permitiera evaluar la influencia de cada estudio individual en el general de los estudios. Para la evaluación del sesgo de publicación, además del diagrama del embudo y del test de Begg y Egger (Lau *et al.*, 2006; Sterne *et al.*, 2011), con baja potencia en el caso de MA que incluyeran pocos estudios, se evaluó el riesgo de sesgo mediante el clásico “fail-safe” N value (Rosenthal, 1979). Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el software estadístico STATA.

Se seleccionaron de un registro inicial de 546 referencias, un total de 54 para su lectura a texto completo, de las cuales se incluyeron en el meta-análisis un total de 5. Las características principales de los estudios aparecen recogidas en la tabla 1 (estudios meta-análisis).

De estos 5 estudios seleccionados, uno de ellos (de Bruijn *et al.*; 2014) fue incluido en el meta-análisis de Gulpers *et al.* (2016) y dos de ellos (Gallacher *et al.*, 2009; Petkus *et al.*, 2016) en la revisión sistemática de Gimson *et al.*, (2018). Estos estudios aportaron datos correspondientes a seis cohortes prospectivas (dos procedentes del estudio de De Bruijn *et al.* (2014) lo que hacía un total de 10.414 participantes. En relación a la evaluación de la ansiedad, todos usaron escalas a excepción del estudio de Bruijn *et al.* (2014) que se basó en los criterios del DSM-IV. En el caso de la evaluación de la demencia, todos ellos se basaron en los criterios del DSM. La duración del seguimiento osciló entre los 3 a los 28 años, con un seguimiento medio de 13 años (IQR: 4,5-19,7). Se utilizaron los riesgos relativos más ajustados de cada uno de los estudios que variaron entre 0,81 (IC al 95% 0,50-1,31) y 1,77 (IC al 95% 0,31-10,24).

En referencia a la evaluación de la calidad, tres estudios tuvieron una puntuación entre 7-9 en la escala NOS (riesgo bajo de sesgos) (de Bruijn *et al.*, 2014; Petkus *et al.*, 2016; Acosta *et al.*, 2018), mientras que los dos restantes (Gallacher *et al.*, 2009; Kassem *et al.*,

2018), que sólo incluyeron poblaciones de un único género, tuvieron una puntuación de 5-6, indicando un riesgo medio de sesgo.

Autor y año (N)	Incluido en	Tipo de estudio y localización	Duración del seguimiento (años)	Edad media (DT)	% Mujeres	Medida de ansiedad	Criterio de demencia	Estimación del riesgo
Acosta <i>et al.</i>, 2017 (N=1355)	Santabárbara <i>et al.</i> , 2019 (RS y MA)	Cohortes Comunitario	3	73,6 (6,4)	62,7	NPI-Q	DSM-IV	RR: 1,7 (1,2-2,5)
Boot <i>et al.</i>, 2013 (N=441)	Gimson <i>et al.</i> , 2018 (RS)	Caso Control	Registro clínico a lo largo de la vida	72,5 (7,3)	23,1	Diagnóstico clínico en la historia clínica	Criterios clínicos Demencia cuerpos de Lewy	OR: 7,4 (3,6-16)
Brodaty <i>et al.</i>, 2012 (N=799)	Gulpers <i>et al.</i> , 2016 (RS y MA)	Cohortes Comunitario	2	78,6	No reportado	NPI	Memoria Atención, velocidad de procesamiento de la información Lenguaje Visuespacial Funcionamiento ejecutivo	RR: 2,34 (0,32- 17,04)
Burton <i>et al.</i>, 2013 (N=1753)	Gulpers <i>et al.</i> , 2016 (RS y MA)	Retrospectivo Muestras clínicas	No reportado	81,0	No reportado	Diagnóstico previo de ansiedad	Diagnóstico de demencia en la historia	OR: 2,67 (2,01-3,55)
Chan <i>et al.</i>, 2011 (N=341)	Gulpers <i>et al.</i> , 2016 (RS y MA)	Cohortes Comunitario Muestra de Deterioro Cognitivo Leve	2	77,3	No reportado	NPI	MMSE Memoria Fluencia verbal	RR: 0,58 (0,22-1,53)
de Bruijn <i>et al.</i>, 2014 (muestra I) (N= 2708)	Gulpers <i>et al.</i> , 2016 (RS y MA) y Santabárbara <i>et al.</i> , 2019 (RS y MA)	Cohortes Comunitario	17	68,6 (8,5)	55,2	HADS	DSM-III-R	HR: 0,99 (0,69-1,41)
de Bruijn <i>et al.</i>, 2014 (muestra II) (N=3079)	Santabárbara <i>et al.</i> , 2019 (RS y MA)	Cohortes Comunitario	9	75,5 (6,2)	59,1	DSM-IV	DSM-III-R	HR: 0,81 (0,50-1,30)
Gallacher <i>et al.</i>, 2009 (N=755)	Gimson <i>et al.</i> , 2018 (RS) Santabárbara <i>et al.</i> , 2019 (RS y MA)	Cohortes Comunitario	17	No reportado	0	STAI	DSM-IV	OR: 1,77 (0,31-10,2)
Kassem <i>et al.</i>, 2017 (N=1425)	Santabárbara <i>et al.</i> , 2019 (RS y MA)	Cohortes Comunitario	5	82,8 (3,1)	100	GAS	DSM-IV	OR: 1,56 (1,07-2,26)
Mah <i>et al.</i>, 2014 (N=376)	Gulpers <i>et al.</i> , 2016 (RS y MA)	Cohortes Comunitario	2,6	75,0	No reportado	NPI-Q	MMSE Memoria	RR: 1,35 (0,57-3,22)

		Muestra de deterioro cognitivo leve					Función ejecutiva	
Petkus <i>et al.</i>, 2015 (N=1082)	Gimson <i>et al.</i> , 2018 (RS) y Santabárbara <i>et al.</i> , 2019 (RS y MA)	Cohortes Comunitario	28	60,8 (11,1)	56,6	STAI	DSM-III, DSM-IV	HR: 1,48 (1,01-2,18)
Zilkens <i>et al.</i>, 2014 (N= 27136)	Gimson <i>et al.</i> , 2018	Retrospectivo Caso-Control	Casos (20,4) Controles (20)	78,7 (4,7)	No reportado	CIE-10	CIE-10	OR: 1,61 (1,28-2,02)

Tabla 1. Características principales de los estudios incluidos en Gulpers *et al.*, 2016; Gimson *et al.*, 2018 y Santabárbara *et al.*, 2019 que estudian la relación entre ansiedad y riesgo de demencia

El meta-análisis de la incidencia de demencia, arrojó un riesgo relativo de 1,29 (IC al 95% 1,01-1,66). Así pues, comparado con el grupo de participantes sin ansiedad, la ansiedad se asoció con un 29% más de riesgo de demencia, siendo estadísticamente significativa. Se detectó una heterogeneidad calificada como modesta entre los estudios, pero el análisis de sensibilidad llevado cabo evidenció que ninguno de los estudios modificaba de forma sustancial el riesgo relativo obtenido y estadísticamente significativo. (Figura 2).

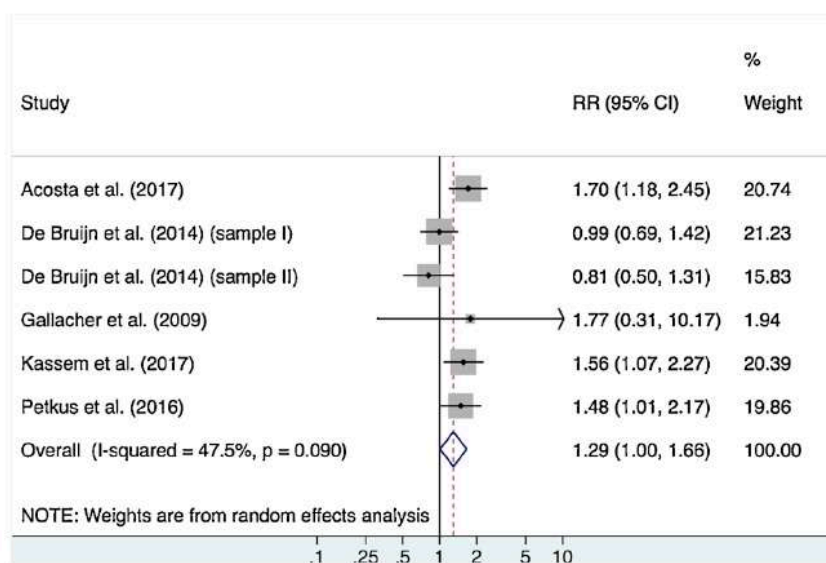


Figura 2. Diagrama de bosque de ansiedad como riesgo de demencia, tomado de Santabárbara *et al.* (2019).

En cuanto al análisis de subgrupos y de metarregresión, se evidenció que aquellos con ansiedad tenían un riesgo elevado de demencia independientemente del porcentaje de mujeres, la edad al inicio, la duración del seguimiento, la localización del estudio, la calidad y el ajuste por depresión o factores de riesgo cardiovascular.

En relación al riesgo de sesgo de publicación, el diagrama del embudo sugería algún grado de sesgo. No obstante, el fail-safe N fue de 13, por debajo del nivel de tolerancia para una improbable cifra de estudios no significativos (Cherbuin *et al.*, 2015). Además, el ajuste por el sesgo de publicación tuvo un efecto marginal en la estimación del riesgo cuando se aplicó un método de "trim and fill" (recortar y rellenar) (RR: 1,28; IC 95%: 1,01-1,62).

A partir de las 6 cohortes incluidas en el estudio, los individuos con ansiedad mostraron un 29% más de riesgo de demencia (estadísticamente significativo) que aquellos

sin ansiedad. Además, el análisis por subgrupos evidenció que la ansiedad se constituía como un factor de riesgo independiente de la depresión.

En comparación con los estudios publicados con anterioridad, especialmente en lo referente al MA de Gulpers *et al.*, (Gulpers *et al.*, 2016), en este último, la estimación del riesgo era casi dos veces superior a la mostrada en nuestro estudio (RR=1,57). Como posibles explicaciones a estas diferencias encontradas, la primera de ellas puede residir en el hecho de que en nuestro meta-análisis los criterios de inclusión fueron más estrictos, seleccionado específicamente estudios de cohortes que incluyeran riesgos relativos ajustados al menos por edad, factor de riesgo conocido de demencia (Jorm and Jolley, 1998). Además, en contraposición al MA de Gulpers *et al.*, (2016) se excluyeron los estudios que tenían su foco en muestras de deterioro cognitivo leve, debido a que los individuos con deterioro cognitivo leve y ansiedad habían mostrado una progresión acelerada hacia la demencia (Li *et al.*, 2018). De esta forma, al excluirlos, los resultados obtenidos podrían ser más generalizables a la población mayor. Otra diferencia fue la posibilidad de incluir otros estudios publicados con posterioridad (Kassem *et al.*, 2018; Acosta *et al.*, 2018 y Petkus *et al.*, 2016), compartiendo únicamente un estudio (de Bruijn *et al.*, 2014) del que en el MA anterior sólo se incluía una cohorte (muestra I). En comparación con el MA de Gulpers *et al.*, (2016), la edad media de la muestra incluida en nuestro estudio era más joven, de hecho solo un estudio tuvo una muestra de edades superiores a los 80 años (Kassem *et al.*, 2018) y su RR era similar al reportado en el MA de Gulpers *et al.* (2016).

En relación a los mecanismos biológicos que podrían estar detrás de esta asociación encontrada, además de aquellos propuestos por Gulpers *et al.*, en su MA (Gulpers *et al.*, 2016), a los que hemos hecho referencia en el apartado anterior, destacaron que la ansiedad podría promover una disminución de la neuroplasticidad que disminuyera la reserva cognitiva (Vance *et al.*, 2010), así como favorecer el envejecimiento celular (Perna *et al.*, 2016).

Una de las principales fortalezas de este estudio es que, al tratarse de un MA de estudios de cohortes, proporciona el mayor grado de evidencia de relación causal entre exposición y resultado (Kingston *et al.*, 2017). Otras fortalezas radicarían en que los estudios de cohortes minimizan de los sesgos de recuerdo y de selección, el riesgo de incluir estudios pequeños y que estos tuvieran un peso importante en el efecto se ve disminuido por la incorporación de estudios con relativamente grandes tamaños muestrales; el periodo de seguimiento de cada estudio fue lo suficientemente largo como para permitir la aparición de un número no despreciable de casos incidentes de demencia y

posibilitar que las potenciales asociaciones entre ansiedad y demencia fueran observadas; en último lugar, el hecho de utilizar riesgos relativos ajustados proporcionó una mejor estimación de los efectos.

Entre las limitaciones de este MA destaca, una vez más y como ocurría en estudios previos (Gimson *et al.*, 2018; Gulpers *et al.* 2016), en las diferencias entre los métodos utilizados entre los diferentes estudios para evaluación de la ansiedad, la mayoría de ellos mediante escalas y sólo uno de los mismos mediante criterios clínicos (de Bruijn *et al.*, 2014), que no han permitido distinguir entre los síntomas de ansiedad de los trastornos de ansiedad, lo que tiene importancia especialmente en los términos de psicopatología y en cuanto al manejo y al pronóstico. Además de las cohortes implicadas en el estudio, dos de ellas incluían sólo participantes de un género, si bien es cierto que los resultados no diferían cuando estos estudios eran eliminados en el análisis de sensibilidad. Otra limitación es que las variables por las que ajustaban en los diferentes estudios el análisis eran distintas, como es el caso del estudio de de Bruijn *et al.* (2014), con una muestra elevada, llegando a suponer un peso de aproximadamente el 40% en nuestro análisis, que no obtiene diferencias significativas, aunque ellos mismos señalan entre sus limitaciones las dificultades para la generalización de los resultados a otras poblaciones diferentes debido a las características especiales de la muestra. Por otra parte, en este estudio (de Bruijn *et al.*, 2014) ajustan por APOE-E4, un conocido marcador biológico del riesgo de demencia, y que podría explicar el hecho de que no encontraran asociación estadísticamente significativa. Por último, existió alguna evidencia de sesgo de publicación, si bien tras realizar la corrección por sesgo de publicación fue similar al valor no corregido.

Los hallazgos aportados en este estudio vuelven a situar en la palestra el hecho de que la ansiedad aumenta de forma significativa el riesgo de demencia. Dado que la prevalencia de ansiedad es elevada en la población anciana, los resultados sugieren que el tratamiento o la prevención de la ansiedad podrían ayudar a disminuir la incidencia y por ende la prevalencia de demencia, con la reducción de la carga global que ello supondría. No obstante, se necesitarían más estudios especialmente orientados a esclarecer si la ansiedad es una causa de demencia más que un pródromo o un marcador.

4.2 EVIDENCIA ACERCA DE LA RELACIÓN ENTRE ANSIEDAD Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: META-ANÁLISIS DE BECKER ET AL (2018)

En el año 2018, Becker et al. (2018) publicaron una revisión sistemática y meta-análisis que estudió la relación entre la ansiedad y el riesgo específico de Enfermedad de Alzheimer (EA) y de demencia vascular. Realizaron una búsqueda sistemática en Medline, PsychINFO, CINAHL, Web of Science y ALOIS de estudios publicados hasta el 12 de enero de 2018. Seleccionaron estudios longitudinales con un seguimiento de al menos 2 años, siempre y cuando la ansiedad o la ansiedad-rasgo hubiera sido evaluada al inicio del estudio. Aquellos estudios que incluyeron personas con deterioro cognitivo al inicio fueron excluidos. El diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer tenía que haber sido realizado acorde a los criterios DSM-5 o CIE-10. Para evaluar la calidad de los estudios utilizaron la escala NOS (Newcastle-Ottawa Scale) y el riesgo de sesgos fue medido mediante la escala ROBINS-I (Risk of Bias of Non-Randomised Studies). En cuanto al análisis estadístico, utilizaron el método de efectos aleatorios, seleccionando siempre que fue posible los HR u OR procedentes de los modelos más ajustados. Llevaron a cabo también un análisis de sensibilidad para disminuir de esta forma el riesgo de sesgos. La posible presencia de sesgo de publicación se evaluó inspeccionando el diagrama de embudo.

En el caso de la Enfermedad de Alzheimer, seleccionaron un total de 9 estudios (n=37508 personas) para la revisión sistemática. De estos 9 estudios, incluyeron en el meta-análisis un total de 7 (n=26193 individuos), ya que los dos restantes no aportaron datos relativos a medidas de asociación (Hazard Ratio). Las características principales de los estudios incluidos aparecen recogidas en la Tabla 2. Del meta-análisis obtuvieron que la ansiedad se relaciona de forma significativa con un mayor riesgo de EA (HR: 1,53; IC 95%: 1,16-2,01). El análisis de sensibilidad se basó en la exclusión del riesgo estimado por Burke et al (2014) por ser el que se asoció con un mayor riesgo de sesgo y se obtuvo un riesgo estimado que continuó siendo significativo (HR: 1,35; IC 95%: 1,08-1,70). En la figura 3 se puede visualizar el diagrama de bosque aportado en este meta-análisis.

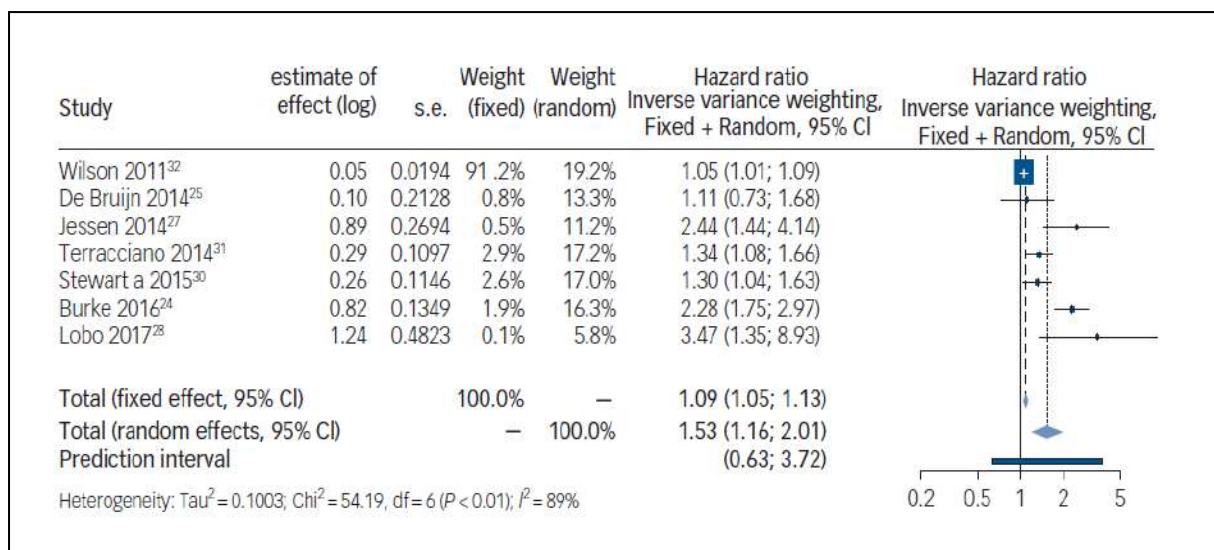


Figura 3. Diagrama de bosque de la ansiedad como factor predictivo de Enfermedad de Alzheimer, tomado de Becker et al., 2018.

Autor y año (N)	Tipo de estudio y localización	Duración del seguimiento (años)	Edad media (DT)	% Mujeres	Medida de ansiedad	Criterio de EA	Estimación del riesgo
Burke et al., 2016 (N=12083)	Cohortes Unidad de memoria	4,2	71,05 (10,86)	64,1	NPI-Q	NINCDS-ADRDA	HR: 2,28 (1,75-2,97)
Burke et al., 2018 (n=12.083)	Cohortes Unidad de memoria	4,2	71 (NR)	65,1	NPI-Q	NINCDS-ADRDA	HR: 3,16 (2,44- 4,09)
de Bruijn et al., 2014 (muestra I) (N= 2708)	Cohortes Comunitario	11,8 (5)	68,8 (8,5)	55,2	HADS > o = a 8 (síntomas de ansiedad)	DSM-III- TR NINCDS-ADRDA	HR: 1,07 (0,73-1,59)
de Bruijn et al., 2014 (muestra II) (N=3069)	Cohortes Comunitario	5,8 (1,9)	75,5 (6,2)	59,1	Trastornos de ansiedad (TAG, Trastorno de pánico, agorafobia, fobia social y fobia específica). M-CIDI	DSM-III- TR NINCDS-ADRDA	HR: 0,87 (0,53-1,45)
Jessen et al., 2011 (N=1061)	Cohortes Incluyen individuos con quejas subjetivas de memoria (atención primaria)	4,5	79,8 (3,6)	58,3	Pregunta acerca de preocupaciones	DSM-IV NINCDS-ADRDA	HR: 2,44 (1,44-4,14)
Lobo et al., 2017 (N=4.803)	Cohortes Comunitario	5	NR; >55	NR	AGECAT	DSM-IV NINCDS-ADRDA	HR: 3,47 (1,35-8,94)
Palmer et al., 2007 (N=185)	Cohortes Comunitario	3,4 (0,6)	84 (5,1)	84,9	CPRS (síntomas de ansiedad)	DSM-III- TR NINCDS-ADRDA	RR: 1,1 (0,5-2,30)
Stewart et al., 2015 (N=3082)	Cohortes Atención primaria	8	68,7 (6,9)	69	PRIME-MD	NR	HR: 1,3 (1,04-1,63)
Terracciano et al., 2014 (N=1671)	Cohortes Voluntarios	12 (6)	56,5 (16)	49,4	NEO-PI- R (ansiedad dimensional)	DSM-III- R NINCDS-ADRDA	HR: 1,34 (1,08-1,66)
Wilson et al., 2011 (N=785)	Cohortes Jubilados	3,4 (1,4)	80,7(7,4)	76,3	NEO-PI-R	NINCDS-ADRDA	HR: 1,05 (1,01-1,09)
Zilkens et al., 2014 (N= 27136)	Retrospectivo Caso-Control	Casos (20,4) Controles (20)	78,7 (4,7)	No reportado	CIE-10	CIE-10	OR: 1,08 (0,81-1,45)

Tabla 2 Características principales de los estudios incluidos en el meta-análisis de Becker et al., (2018) en relación a la EA. AGECAT: Automatic Geriatric Examination for Computer-Assisted Taxonomy; CRPS: Comprehensive Psychopatological Rating Scale; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; NEO-PI-R: Revised NEO Personality Inventory; NPI-Q: Neuropsychiatric Inventory- Questionnaire; PRIME-MD: Primary Care evaluation of Mental Disorders

En el diagrama de embudo (no incluido aquí), se puso de manifiesto la posibilidad de sesgo de publicación.

En la discusión, los autores reflexionan acerca del riesgo de EA en función de la ansiedad-rasgo y de los trastornos de ansiedad. La ansiedad-rasgo se refiere a una característica de la personalidad y por lo tanto, relativamente estable (a lo largo del tiempo y en situaciones diversas) (Steunenberg *et al.*, 2005). Así, sería la tendencia del individuo a reaccionar de forma ansiosa. Dos de los estudios incluidos en el meta-análisis (Terracciano *et al.*, 2014; Wilson *et al.*, 2011) evaluaron la asociación entre ansiedad rasgo y EA, obteniendo resultados favorables a esta relación, independientemente del género (pero no ajustaron por depresión). La ansiedad-rasgo podría favorecer el daño cerebral permanente (Beauquis *et al.*, 2014). El hecho de que estos estudios no hubieran realizado un ajuste por depresión favorecería el riesgo de sesgos. Por otra parte, y en relación a que los resultados no se vean influenciados por el sexo, Becker *et al.* (2018) apuntan a que el mecanismo por el que la ansiedad y el estrés provocan el daño sería independiente de las hormonas sexuales y la ansiedad no serviría como explicación de por qué la enfermedad de Alzheimer ocurre con más frecuencia en mujeres.

En relación al estudio de la relación de los trastornos de ansiedad y la EA, podría suponerse, de acuerdo con la hipótesis del estrés acumulado (Marchant *et al.*, 2015), que los trastornos de ansiedad fueran tan nocivos como la ansiedad rasgo y la depresión debido a su intensidad y a la recurrencia en la mayoría de los pacientes. No obstante, tanto los estudios que incluían diagnósticos de ansiedad mediante la CIE o el DSM no encontraron una relación significativa (de Bruijn *et al.*, 2014; Zilkens *et al.*, 2014). Becker *et al.* (2018) señalan que, de acuerdo a la hipótesis del estrés, la ansiedad rasgo podría provocar estrés crónico a lo largo de la vida, mientras que los trastornos de ansiedad diferirían en la edad de comienzo (de Lijster *et al.*, 2017). La probabilidad de recuperación variaría en función del subtipo de trastorno de ansiedad (Bruce *et al.*, 2005) y así, el efecto de los trastornos de ansiedad en el funcionamiento cognitivo podría ser diferente en función del pronóstico. De los estudios incluidos en esta revisión, tan sólo el estudio de De Bruijn *et al.* (2014) aportó información del riesgo de EA en función de los subtipos (trastorno de ansiedad generalizada, fobia específica y agorafobia) sin encontrar asociación significativa.

Dentro de las limitaciones de este estudio destacan de nuevo la heterogeneidad y las limitaciones metodológicas e inconsistencias de los estudios que podrían debilitar la validez de la asociación positiva apuntada en este meta-análisis. Además, hubo una amplia

variabilidad de los instrumentos utilizados para medir la ansiedad, e incluso en un estudio se utilizó un instrumento no validado (Jessen *et al.*, 2014). En otro estudio, un test validado como el NPI (Neurpsychiatric Inventory) no fue aplicado de forma adecuada (Burke *et al.*, 2017) e incluso otro estudio (Palmer *et al.*, 2007) acortó de forma arbitraria la Comprehensive Psychopathological Rating Scale y separó los ítems de ansiedad y depresión de forma no consensuada. En otros casos, los datos de los estudios fueron incompletos al tratarse de dos comunicaciones a congresos (Lobo *et al.*, 2017; Stewart *et al.*, 2015). Debido a la escasez de estudios con un largo periodo de seguimiento, existe el riesgo de causalidad inversa, por lo que estos autores (Becker *et al.*, 2018) recomiendan el diseño de estudios con largos períodos de seguimiento para solventar este problema.

La importancia del estudio de Becker *et al.*, (2018) radica en que es el primer meta-análisis publicado que recoge la asociación entre la ansiedad y los subtipos principales de demencia. Estos autores concluyen su publicación señalando que la ansiedad se relaciona con el daño cerebral de forma directa por el estrés crónico e indirectamente por el comportamiento evitativo, el estilo de vida poco activo y la pérdida de reserva cognitiva y resiliencia. Señalan la importancia de la investigación futura acerca de si el tratamiento de la ansiedad constituye un posible factor protector de la demencia y destacan la importancia de detectar la ansiedad rasgo en edades tempranas ya que podría ser un factor de riesgo modificable de demencia. Concluyen señalando que la relación temporal o funcional entre la ansiedad y la demencia requiere una investigación más cuidadosa mediante estudios de cohortes con tamaños muestrales y uso de biomarcadores así como medidas psicométricas apropiadas.

4.3 EVIDENCIA DE LA RELACIÓN ENTRE ANSIEDAD Y RIESGO DE DEMENCIA VASCULAR: META-ANÁLISIS DE BECKER ET AL. (2018)

Para el estudio de la relación entre la ansiedad y el riesgo de demencia vascular, Becker *et al.* (2018) seleccionaron tres estudios (Zilkens *et al.*, 2014; Gallacher *et al.*, 2009 y Stewart *et al.*, 2015) que investigaron la relación entre la ansiedad y la demencia vascular. Las principales características de estos estudios aparecen recogidas en la tabla 6. Estos estudios son bastante dispares entre sí. Uno de ellos (Zilkens *et al.*, 2014) es un estudio caso-control y los otros dos restantes son ambos de cohortes pero con diferente población a estudio, que en el caso de Stewart *et al.* (2015) tiene su origen en las consultas de Atención Primaria. También difieren en los métodos utilizados para la evaluación de la ansiedad, así como en las variables por las que ajustan los análisis. Gallacher *et al.* (2009) y Stewart *et al.*

(2015) ajustan tanto por factores de riesgo cardiovascular como por depresión, mientras que Zilkens *et al.* (2014) no ajustan por depresión. Los autores (Becker *et al.*, 2018) afirman que existe un riesgo importante de sesgo entre los estudios debido a que no se conoce la tasa de abandono (Gallacher *et al.*, 2009; Stewart *et al.*, 2015), no se controla por depresión (Zilkens *et al.*, 2014) y la duración del seguimiento es bastante breve (Stewart *et al.*, 2015). La calidad metodológica y la relevancia de los mismos oscila entre adecuada y alta.

Dos de los estudios encontraron una asociación positiva entre ansiedad y riesgo de demencia vascular (OR: 1,76; IC 95%: 0,94-3,30 (Zilkens *et al.*, 2014)); OR: 2,79; IC 95%: 0,6-13,06 (Gallacher *et al.*, 2009)) pero sin alcanzar la significación estadística, mientras que el estudio restante (Stewart *et al.*, 2015) no reportó asociación entre ambas (HR: 1,02; IC 95%: 0,71-1,47).

En la síntesis cuantitativa (meta-análisis) solo se incluyeron dos estudios (Gallacher *et al.*, 2009 y Zilkens *et al.*, 2014) obteniendo una asociación significativa para la ansiedad y el riesgo de demencia vascular (HR: 1,88; IC 95%: 1,05-3,36). En la figura 4 se puede apreciar el diagrama de bosque. Las características principales de los estudios incluidos en el MA aparecen recogidas en la tabla 3.

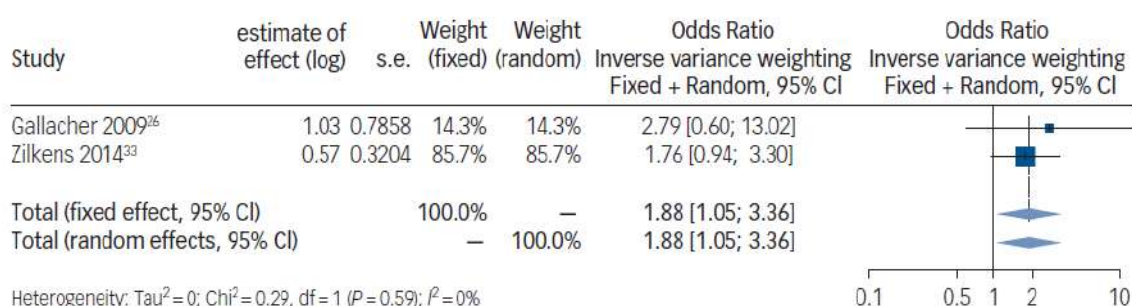


Figura 4. Diagrama de bosque acerca de la relación entre ansiedad y demencia vascular, tomado de Becker *et al.*, 2018.

Becker *et al.*, (2018) hacen un llamamiento a la cautela a la hora de interpretar estos resultados, debido principalmente a la escasez de estudios y también a las limitaciones metodológicas y a las diferencias en cuanto a los instrumentos utilizados.

Autor y año (N)	Tipo de estudio y localización	Duración del seguimiento (años)	Edad media (DE)	% Mujeres	Medida de ansiedad	Criterio de demencia vascular	Estimación del riesgo (IC 95%)
Gallacher <i>et al.</i>, 2009 (n=755)	Prospectivo Reino Unido	17,3 (1,3)	NR	0	STAI (punto de corte >35)	DSM-IV. NINDS-AIREN	OR: 2,79 (0,60- 13,06)
Zilkens <i>et al.</i>, 2014 (n=27.136)	Retrospectivo, caso control Australia	20,4 (10,4)	78,7 (4,7)	56,6	CIE-10	CIE-8, 9, 9-CM, 10-AM	OR: 1,76 (0,94-3,30)

Tabla 3. Características principales de los estudios incluidos en el meta-análisis de Becker et al 2018. Abreviaturas utilizadas en la tabla: DE: Desviación estándar; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual Fourth Edition; IC: intervalo de confianza; NR: No reportado; OR: Odds Ratio; STAI: State-Trait-Anxiety Inventory.

5. METODOLOGÍA

5.1. MATERIAL Y MÉTODOS DEL META-ANÁLISIS

(ver apartado 1.2.1)

Este meta-análisis siguió la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Moher *et al.*, 2009) para realizar y reportar revisiones sistemáticas.

5.1.1 Estrategia de búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de estudios potencialmente relevantes que describen la prevalencia de ansiedad en las bases de datos bibliográficas electrónicas PubMed, Scielo, Dialnet, IBECS e IME. La búsqueda se restringió a estudios en humanos y artículos publicados en inglés o español. También se buscaron en las referencias de las publicaciones seleccionadas para la detección de estudios potencialmente relevantes adicionales. La búsqueda en Pubmed incluyó la combinación de los siguientes descriptores MeSH y texto libre: aged o elderly o old* o late life. Los resultados de estas búsquedas se combinaron con conjuntos creados (MeSH y texto libre) con anxiety o anxiety symptoms o anxiety disorders o anxious y prevalence o epidemiology y Spain. Un criterio similar de búsqueda se siguió en Scielo, Dialnet, IBECS e IME. La búsqueda se llevó a cabo durante enero de 2018.

5.1.2 Selección de los estudios

Después de revisar las referencias, seleccionamos los estudios para la extracción y el análisis de datos con base en los siguientes criterios: (a) ser un artículo original; (b) estudio transversal (o longitudinal que aporte información de la prevalencia de ansiedad) realizado en una región de España; (c) el estudio muestra datos originales de prevalencia (puntual/ mensual/ anual/ vida) de ansiedad o indirectamente proporcionaba los datos relevantes para calcular la prevalencia; (d) el estudio incluye a población mayor de 50 años; (e) se describe el método empleado para diagnosticar el trastorno de ansiedad; (g) existe la posibilidad técnica de acceder al texto completo del artículo y (h) el estudio incluye el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) y/o el Trastorno de Pánico.

Se excluyeron los estudios que no proporcionaron tasas o datos disponibles para el cálculo de prevalencia o aquellos que se realizaron en base a poblaciones específicas distintas de instituciones, como hospitales, Atención Primaria o Unidades de Salud Mental, o aquellos que no explicaron el método de muestreo; o estudios que fueron duplicados o contenidos en otro estudio. Se identificaron 6 artículos elegibles para una revisión adicional mediante la realización de un cribado inicial de títulos y resúmenes seguida de una revisión de texto completo.

Un investigador (Beatriz Villagrasa, B.V.) realizó una lectura de los resúmenes de todos los estudios para identificar aquellas publicaciones que cumplían los criterios de inclusión y revisó a texto completo los artículos para confirmar su elegibilidad. Un segundo investigador (Javier Santabárbara, J.S.), revisó una muestra aleatoria del 10% de los estudios para evaluar el grado de acuerdo y revisó todos los estudios incluidos para aprobar la elegibilidad. Se contactó a los autores directamente cuando no se dispuso de datos suficientes en aquellos artículos que cumplían los criterios de inclusión.

5.1.3 Evaluación de la calidad de los estudios.

Para evaluar la validez externa e interna, se utilizó una herramienta de riesgo de sesgo para la revisión sistemática de los estudios específicos de prevalencia (Loney *et al.*, 1998). La calidad fue evaluada en base a 8 criterios, cada uno con una puntuación de 0 a 1. En este sistema de evaluación metodológica para calificar los estudios, presentarlos siguientes criterios recibió puntuaciones de uno: 1) muestra aleatoria o población completa; 2) marco de muestreo imparcial (es decir, datos censales); 3) tamaño de la muestra adecuado (> 300 sujetos); 4) medidas estándar; 5) resultados medidos por evaluadores no sesgados; 6) tasa de respuesta adecuada (>70%) y descripción de las pérdidas; 7) Intervalos de confianza y análisis de subgrupos; y 8) sujetos de estudio descritos. La puntuación total podría variar desde 0 (mala calidad) hasta 8 (alta calidad). Todos estos ítems tienen una calificación alta o baja. El ítem 9, la evaluación resumen, evalúa el riesgo general del sesgo del estudio y se basa en el juicio subjetivo del autor sobre las respuestas a los 8 ítems anteriores calificados como de riesgo de sesgo bajo (6-8), moderado (4-5) o alto (0-3).

5.1.4 Extracción de datos y análisis estadístico

Para cada estudio incluido en el meta-análisis, se extrajo la medida de frecuencia informada (prevalencia) para la ansiedad y el intervalo de confianza del 95%. Posteriormente, se agruparon todos los estudios para calcular un efecto global. Se utilizó el método de varianza inversa genérica con un modelo de efectos aleatorios para todos los análisis (DerSimonian y Laird, 1986). Los modelos de efectos aleatorios son más apropiados que los modelos de efectos fijos cuando los estudios incluidos en el meta-análisis son escasos (<10) (Singh *et al.*, 2017). Se evaluó la heterogeneidad en el meta-análisis mediante la prueba Q y el índice I² (Higgins y Thompson, 2002). Si el valor p está por debajo de 0,10 en la prueba Q y/o el índice I² es superior al 75%, el análisis agrupado se considerará significativamente heterogéneo (Higgins *et al.*, 2003). El sesgo de publicación se determinó mediante la inspección visual de un gráfico de embudo (funnel plot) y los tests de Egger (Egger *et al.*, 1997) y Begg (Begg y Mazumdar, 1994) (si el valor p es inferior a 0,05, consideramos que existe sesgo de publicación).

Por último, se llevó a cabo una meta-regresión para identificar las fuentes de heterogeneidad entre los estudios en la estimación de la prevalencia agrupada (Higgins y Green, 2011; Higgins y Thompson, 2002). Todos los análisis se llevaron a cabo con el comando *metaprop* del software estadístico STATA (versión 10.0; College Station, TX, USA).

5.2. METODOLOGÍA DE LOS TRABAJOS BASADOS EN EL PROYECTO ZARADEMP.

(*ver apartados 1.2.2, 1.2.3, 1.2.4*)

Los trabajos originales que forman parte de la presente Tesis Doctoral se han basado en los datos procedentes del proyecto ZARADEMP. El estudio ZARADEMP es longitudinal, de base comunitaria, diseñado para estudiar la incidencia y los factores de riesgo asociados a la demencia.

El estudio se llevó a cabo en Zaragoza, cuando esta ciudad contaba con un número aproximado de 600.000 habitantes. Según los últimos datos, en la actualidad, Zaragoza cuenta con una población de 674.997 habitantes de los que un 21,09% del total son mayores de 65 años (INE, 2019). Zaragoza se encuentra entre las diez ciudades más pobladas de España. El aumento de la población en los últimos años se ha debido principalmente a una migración desde las zonas rurales a la ciudad.

Para este estudio se seleccionó una muestra aleatoria estratificada de los individuos de 55 años de edad y mayores, con afijación proporcional por edad y sexo, de las personas elegibles en las listas oficiales del censo español de 1991 (n=157.787) que fueron invitados a participar en el estudio de línea de base. Se consideró adecuada una muestra de 3.578 individuos que no tuvieran demencia. El tamaño de la muestra se corrigió por mortalidad estimada, migración y negativas; considerando los resultados de las estimaciones de quinquenios del INE del anterior Estudio Zaragoza sobre la prevalencia de la demencia en la misma población y también, el primer año de trabajo de campo (Lobo *et al.*, 2005). La tasa de rechazo fue de aproximadamente un 20,5% y, finalmente, en el estudio transversal se entrevistaron a 4.083 individuos. En esta muestra inicial se incluyeron también individuos institucionalizados.

Estos individuos participaron en la primera etapa (ZARADEMP-I u Ola I) que empezó en el año 1994. Posteriormente se realizaron dos visitas de seguimiento que fueron las que se incluirán en esta tesis: ZARADEMP-II u “Ola II”, a partir de 1997 con una duración de unos 2,5 años de seguimiento y ZARADEMP-III u “ola III”, a partir del 1999 y con 4,5 años de seguimiento.

El estudio inicial, así como las sucesivas olas de seguimiento, cumplieron los estándares recogidos en la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 2008 sobre la experimentación en humanos y con la ley de protección de datos en cuanto a la privacidad y anonimato de los participantes. El Comité de Ética de la Universidad de Zaragoza y el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) aprobaron el protocolo del estudio de acuerdo a las leyes españolas. Todos los individuos incluidos en el estudio firmaron un consentimiento informado.

5.2.1 Población de estudio.

En la primera fase del estudio se entrevistó a un total de 4.803 personas. Para el seguimiento se precisaba que estas personas se encontrasen cognitivamente intactas. Por este motivo se definieron los siguientes criterios de inclusión: 1) Haber sido evaluados al principio del estudio; 2) No haber sido casos o subcasos de demencia al inicio del estudio. Se excluyeron en este primer momento un total de 746 personas que no cumplieron estos criterios de inclusión. Así, el número de personas que se incluyeron en el seguimiento fue de 4.057. Tras la primera visita de seguimiento (ZARADEMP-II), 3160 individuos fueron seguidos hasta la segunda visita (ZARADEMP-III).

5.2.2. Procedimiento e instrumentos de diagnóstico y detección.

Un procedimiento de dos fases (fase I y fase II) de cribado se utilizó tanto en la entrevista inicial (Ola I), como en las sucesivas de seguimiento (Ola II y ola III).

En la primera fase, entrevistadores entrenados y supervisados de forma regular pasaron la entrevista ZARADEMP (ANEXO 3), que tenía una duración estimada entre 25 a 90 minutos, llevada a cabo en los hogares o residencia de los participantes. La entrevista ZARADEMP, diseñada para este estudio, incorpora la versión española validada de múltiples instrumentos internacionales que citaremos a continuación:

- *Examen Cognoscitivo Mini-Mental* (ECMM) (Lobo *et al.*, 1999), versión española del *Mini-Mental Status Examination* (MMSE) (Folstein *et al.*, 1975), indicador fiable y válido de alteración cognoscitiva.
- *Geriatric Mental State (GMS)* (Copeland *et al.*, 1987; Saz *et al.*, 1996), entrevista clínica estandarizada y semiestructurada que evalúa el estado mental en ancianos. En el Estudio Zaragoza (Lobo *et al.*, 1995) se utilizó la versión comunitaria extensa del GMS (GMS-A) pero, dado que la entrevista ZARADEMP incluía una gran cantidad de instrumentos, con el fin de rentabilizar el tiempo, se incluyó una versión abreviada (GMS-B) a la que se también se le podía aplicar el programa informático AGE-CAT (Dewey *et al.*, 1992). Se explicará con más detalle en qué consisten estos instrumentos más adelante, de forma específica al abordar la cuestión del diagnóstico de demencia y de ansiedad.
- *History and Aetiology Schedule (HAS)* (Dewey *et al.*, 2001), es un método estandarizado de recogida de datos del historial médico y etiológico del paciente. Los datos se obtienen de realizar una entrevista a un informante y además se incorporan los procedentes de la entrevista al sujeto mediante el GMS-B. El HAS es un instrumento esencial que sirve de complemento al GMS-B para permitir un proceso diagnóstico con el DSM-IV, como el realizado en el presente estudio.
- *La escala de Lawton y Brody* (Lawton y Brody, 1996) y el *índice de Katz* (Katz *et al.*, 1963), son dos escalas estandarizadas que permiten evaluar las actividades instrumentales y básicas, respectivamente, de la vida diaria. En España distintos estudios han aportado en muestras clínicas coeficientes de eficiencia bastante similares a los reportados por los autores originales (Álvarez *et al.*, 1992; Tárrega, 1995).

- El *Cuestionario EURODEM*, diseñado por el grupo de trabajo EURODEM (Launer, 1999) instrumento utilizado para recoger información sobre aquellas condiciones médicas que son consideradas como factores de riesgo de demencia y/o depresión. Este instrumento se incorporó a la entrevista ZARADEMP porque también podía ser aplicado por entrevistadores legos tras un período de entrenamiento.

Con el fin de garantizar altos estándares de calidad en la recogida de datos del trabajo de campo ZARADEMP, se llevaron a cabo controles sistemáticos sobre la fiabilidad de las evaluaciones con el fin de evitar el efecto conocido como “decaimiento en la fiabilidad”. Este proceso consiste en que, tras un tiempo desde que se ha realizado la estandarización, aparecen sesgos individuales en la recogida de la información. Así, los entrevistadores se sometieron a re-entrenamientos periódicos y se efectuaron controles sistemáticos a lo largo de todo el trabajo de campo.

En la fase II, psiquiatras entrenados para esta investigación y que realizaban la supervisión de los entrevistadores, volvieron a evaluar a todos aquellos individuos que tras la fase I se consideraron como “casos posibles psiquiátricos” y a aquellos individuos cuya información disponible se considero poco fiable. Estas entrevistas también se llevaron a cabo en los hogares de los participantes y se utilizaron los mismos instrumentos que en la fase I. Un trabajo previo (Lobo *et al.*, 1995) apoya la validez de este procedimiento.

5.2.3. Evaluación y diagnóstico de demencia.

En la fase I de las olas II y III (ZARADEMP II y III), los participantes se clasificaron como “casos probables” de demencia basado en si obtenían una puntuación en el GMS superior a 1 y/o si en el MMSE la puntuación obtenida era inferior a 24. Aquellos que tuvieron una puntuación en el GMS de 1 se consideraron como “subcasos”.

En la fase II, todos los casos probables de demencia fueron reevaluados en sus domicilios por un psiquiatra entrenado para la investigación usando los mismos instrumentos recogidos previamente, así como también la escala de Hachinski (Hachinski *et al.*, 1974) añadiendo además una breve exploración neurológica estandarizada. Los coeficientes de validez de la versión española del GMS-B para el diagnóstico de demencia fueron, respectivamente: sensibilidad 93,2%; especificidad 89,4%; valor predictivo positivo 66,3%, valor predictivo negativo 98,3%, error global 9,8%. Así, los casos de demencia incidente fueron inicialmente diagnosticados por el psiquiatra investigador que hacía la

evaluación, pero el diagnóstico final de demencia siguiendo los criterios DSM-IV se hizo por consenso, necesitando el acuerdo de al menos tres psiquiatras de un panel de cuatro miembros. La validez de este proceso diagnóstico se ha visto sustentada en publicaciones previas (Lobo *et al.*, 1995). En el caso específico de los subtipos de demencia, para la Enfermedad de Alzheimer (ver apartado 1.2.3) el diagnóstico realizó conforme a los criterios DSM-IV mediante el acuerdo alcanzado en el panel. Como ya se ha indicado previamente, se utilizó la escala de Hachinski (Hachinski *et al.*, 1974) para facilitar la distinción entre Enfermedad de Alzheimer y demencia vascular. En el caso de la demencia vascular (ver apartado 1.2.4), el diagnóstico final de acuerdo a los criterios recogidos en el DSM-IV también se hizo por consenso en el panel de expertos.

Con el fin de documentar la precisión de este panel, se invitó a un porcentaje de casos detectados a participar en una ronda diagnóstica en el hospital, donde se llevaron a cabo estudios de neuroimagen y evaluación neuropsicológica. El acuerdo en el diagnóstico de demencia se alcanzó en un 95,8% de los casos en el subtipo de demencia en el 87,5%.

5.2.4. Evaluación y diagnóstico de la ansiedad.

Se utilizó el sistema GMS-AGECAT para diagnosticar ansiedad al inicio del estudio. Aunque el GMS no se corresponde de forma específica con categorías incluidas en el DSM o en la CIE, ha sido calibrado para detectar trastornos de relevancia clínica y ha sido utilizado en varios estudios para describir trastornos de ansiedad (Kvaal *et al.*, 2008; Prina *et al.*, 2011). Este enfoque diagnóstico se ha validado en muestras comunitarias. De esta forma, los participantes que tuvieron puntuaciones con el AGECAT de 3, 4 y 5 en una escala de 0-5 puntos fueron considerados como “casos” de ansiedad (ansiedad clínicamente significativa que requiere intervención); aquellos con puntuaciones de 1 y 2 se consideraron “subcasos” (ansiedad leve) y aquellos con una puntuación obtenida de 0 fueron considerados “no casos” (sanos). (Copeland *et al.*, 2004).

En los trabajos tanto de demencia global (ver apartado 1.2.2) como de la Enfermedad de Alzheimer (ver apartado 1.2.3) los casos y subcasos de ansiedad se estudiaron de forma separada para determinar su asociación con la demencia. Sin embargo, en el caso de la demencia vascular, debido al escaso número de casos incidentes y con el fin de incrementar la potencia estadística, los casos y subcasos de ansiedad se incluyeron en la misma categoría (ansiedad). Desde el punto de vista clínica, esta decisión obtiene su justificación en la realidad de que los síntomas de ansiedad, muchas veces sin alcanzar el

rango de ansiedad clínicamente significativa, pueden causar deterioro funcional significativo (Grenier *et al.*, 2011; Karsten *et al.*, 2011; Norton *et al.*, 2012; Launer *et al.*, 1992).

5.2.5. *Covariables.*

Se consideraron diferentes factores de confusión potenciales que fueron evaluados al inicio del estudio y que incluyeron los siguientes:

- Características sociodemográficas:
 - Edad
 - Sexo
 - Nivel educativo alcanzado. Se categorizó en tres niveles:
 - Analfabeto: incapaz de leer o escribir o habiendo recibido una educación reglada inferior a dos años.
 - Primario: distinguiendo entre completo o incompleto.
 - Estudios secundarios o superiores.
 - Estado civil: categorizado en 4 subgrupos:
 - Soltero.
 - Casado o viviendo en pareja.
 - Divorciado o separado
 - Viudo
- Factores de riesgo médicos:
 - Enfermedades vasculares. Esta variable fue dicotómica:
 - Presencia de enfermedad vascular, considerando como tales la angina, el infarto de miocardio y/o el accidente cerebrovascular).
 - Ausencia de enfermedad vascular, si no se habían dado ninguno de los supuestos anteriores.
 - Hipertensión. La presión arterial se midió durante la entrevista y, para ello, se utilizó un tensiómetro manual estandarizado y se registró la media de dos tomas. También fue una variable dicotómica: hipertensión vs no hipertensión. Se consideró la presencia de hipertensión si la media de estas dos tomas fue superior a 140/90 mmHg o tomaba tratamiento antihipertensivo.

- Diabetes: también variable dicotómica. Se distinguió entre los que tenían un diagnóstico previo de diabetes o tomaban tratamiento para ello y la ausencia de diabetes.

La presencia o ausencia de estos factores de riesgo médicos se basó en la historia clínica obtenida mediante el cuestionario de factores de riesgo de EURODEM (Launer, 1992).

- Estado de salud: definido de acuerdo a los criterios del HAS fue dicotomizado en “bueno”, si no presentaba enfermedad física o “no bueno”, si presentaba alguna patología.
- Depresión: El diagnóstico se basó en el sistema informático AGE CAT (Schaub *et al.*, 2003).
- Estado cognitivo basal (puntuaciones en el MMSE al inicio del estudio).

5.2.6. *Análisis estadístico.*

Las diferencias entre las características al inicio del estudio en relación al estado de ansiedad se evaluaron mediante pruebas de chi-cuadrado de dos colas sobre datos categóricos, y las diferencias en las variables con distribuciones aproximadamente normales se evaluaron mediante el análisis de la varianza.

Se utilizaron procedimientos estándar para calcular la tasa de incidencia y la proporción de la tasa de incidencia (IRR). El período de seguimiento terminó en el segundo examen de seguimiento (Ola III) para los individuos sin demencia, en la fecha de la invitación al negarse, en la fecha de la mudanza o el fallecimiento (sobre la base de datos reales del Registro Civil, "Padrón Municipal de Habitantes de Zaragoza"), o en el momento de la aparición de la demencia para los casos. Se estimó que el momento de inicio de la demencia era el tiempo que transcurría desde la línea de base hasta el punto medio entre el diagnóstico y el examen anterior.

En el trabajo acerca de la asociación entre la ansiedad y el riesgo de demencia (ver apartado 1.2.2) se utilizó un análisis de supervivencia multivariado con la edad como escala de tiempo con el retraso de la entrada (Thiébaud y Bénichou., 2004) para estudiar la hipótesis específica de que el trastorno de ansiedad se asocia con un mayor riesgo de demencia general. En un primer paso del análisis de supervivencia, construimos las funciones de incidencia acumulativa (CIF) (Scrucca *et al.*, 2007) para los grupos de trastornos de ansiedad con el fin de estimar la probabilidad de demencia general incidente

teniendo en cuenta el evento competitivo (muerte) a medida que el tiempo transcurría (Fine y Gray, 1999; Pintlie *et al.*, 2006; Putter *et al.*, 2007). Comprobamos la igualdad de CIF entre los grupos (Gray, 1988). En un paso posterior, para estimar el efecto de los predictores de referencia en la función de incidencia acumulativa, utilizamos el modelo de regresión Fine y Gray (Fine y Gray, 1999) para estimar la subdistribución Hazard Ratio. Este modelo modifica el modelo de riesgos proporcionales de Cox, permitiendo la competencia de riesgos (muerte). Para explorar los mecanismos que explican la asociación, utilizamos dos modelos en los que controlamos gradualmente por potenciales factores de confusión y/o modificadores de efectos. Se evaluaron las interacciones entre las covariables (características sociodemográficas, factores de riesgo médicos, estado de salud, depresión y estado cognitivo) y el diagnóstico de la ansiedad antes de calcular el modelo de regresión multivariante, y no se detectaron interacciones estadísticamente significativas. Para examinar el supuesto de riesgos proporcionales probamos el efecto variable en el tiempo de cada covariable utilizando la prueba de Scheike y Zhang (Scheike y Zhang, 2008). Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa informático R ([http:// www.r-project.org](http://www.r-project.org)), con el paquete *epiR* para análisis de datos epidemiológicos, y los paquetes *cmprsktime-reg* para análisis de supervivencia.

En el caso específico del trabajo sobre la Enfermedad de Alzheimer (ver apartado 1.2.3) se utilizó el modelo de regresión multivariable de Fine y Gray para calcular el riesgo de los participantes de tener Enfermedad de Alzheimer, teniendo en cuenta el riesgo competitivo de muerte, asumiendo una relación causal entre ambas variables y una estimación libre de sesgos. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el software R (<http://www.r-project.org>).

En relación al análisis estadístico, en el caso del trabajo que evaluó la importancia del sexo en la relación ansiedad-demenia vascular (ver apartado 1.2.4) el análisis se realizó estratificado por sexo. La tasa de incidencia y el índice de la tasa de incidencia (IRR) se calcularon con procedimientos estándar. En un primer paso del análisis de supervivencia, construimos las funciones de incidencia acumulada (CIF) para los grupos de trastornos de ansiedad con el fin de estimar la probabilidad de demencia vascular incidente, teniendo en cuenta el evento competitivo (muerte) a medida que el tiempo transcurría. Luego, utilizamos el modelo de regresión multivariante (riesgo competidor) Fine y Gray para calcular el riesgo de los participantes de experimentar demencia vascular, teniendo en cuenta el evento competidor (muerte) a medida que transcurría el tiempo, con la edad como escala de tiempo con entrada retrasada. Se calculó la *d* de Cohen para documentar las

diferencias en el riesgo de demencia vascular entre los grupos de ansiedad. Este coeficiente mide el tamaño del efecto, y puede ser especialmente relevante en los casos de muestras pequeñas, cuando las diferencias encontradas no alcanzan la significación estadística. El tamaño del efecto para el coeficiente de riesgo (HR) se clasificó como pequeño ($\sim 0,2$), medio ($\sim 0,5$) o grande ($\sim 0,8$) ([Azuero, 2016](#)).

6. COPIA DE LOS TRABAJOS

6.1 PREVALENCIA DE LA ANSIEDAD EN PERSONAS MAYORES EN ESPAÑA: META-ANÁLISIS

Journal of Affective Disorders 246 (2019) 408–417



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Affective Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jad



Review article

Prevalence of anxiety disorder among older adults in Spain: A meta-analysis

B Villagrasa^a, B Olaya^{b,c,d,*}, R Lopez-Anton^{d,e,f}, C de la Cámara^{a,d,f,g}, A Lobo^{d,g}, J Santabárbara^{d,f,h}



^a Psychiatry Service, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain

^b Research, Innovation and Teaching Unit, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Spain

^c Research, Innovation and Teaching Unit, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Dr. Antoni Pujadas, 42, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Spain

^d Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Ministry of Science and Innovation, Madrid, Spain

^e Department of Psychology and Sociology, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain

^f Instituto de Investigación Sanitaria, IIS-Aragón, Zaragoza, Spain

^g Department of Medicine and Psychiatry, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain

^h Department of Microbiology, Preventive Medicine and Public Health, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:
Meta-analysis
Prevalence
Anxiety disorders
Older adults
Spain

ABSTRACT

Background: Anxiety disorders are recognized as one of the most prevalent mental disorders in late-life. However, the prevalence of anxiety disorders in older Spanish people has not yet been determined. The aim was to review epidemiological studies systematically to calculate the overall prevalence of anxiety in Spanish older adults by using meta-analytic techniques.

Methods: We searched relevant published studies in electronic databases up to January 2018 providing data on the prevalence of anxiety among people aged 65+ years in Spain. Overall anxiety prevalence estimates were calculated using random-effects models. Sources of heterogeneity were explored by means of univariate meta-regressions.

Results: A total of 9 studies were included in the meta-analysis ($N = 12,577$). Pooled overall prevalence of anxiety was 11% (95% confidence interval (CI): 6%–18%) representing 1958,471 people aged 65+ (95%CI: 1068,257–3204,771). Point, 12-month and lifetime prevalence of anxiety disorders were 12%, 6% and 19%, respectively.

Limitations: We detected a small publication bias effect for life-time prevalence of anxiety. The use of different diagnostic methods across the studies would have required separate analyzes.

Conclusion: Some heterogeneity was found across studies, probably due to different methodological issues. Overall, the pooled prevalence of anxiety disorders in Spanish older adults was lower than that observed in other countries. Due to the negative consequences of anxiety disorders in older adults, detection and treatment should be a priority in this population.

1. Introduction

According to the Global Burden of Disease, untreated mental disorders account for up to 13% of disability worldwide, with anxiety disorders among the most prevalent mental conditions (Bandelow and Michaelis, 2015; World Health Organization (WHO), 2013). It is estimated that more than 260 million people in the world are affected by anxiety (World Health Organization (WHO), 2017). Untreated anxiety has been shown to be associated with increased personal and societal costs, frequent outpatient and emergency service visits, loss of labor productivity, unemployment and social impairment (Simpson et al., 2010). Anxiety disorders might also negatively impact quality of life and are associated with increased risk for mortality and disability

(Brenes et al., 2005; van Hout et al., 2004). Additionally, they frequently co-occur with other anxiety disorders, mood disorders and substance abuse (Simpson et al., 2010).

A recent study of systematic reviews reported that the prevalence rate of anxiety disorders in adults worldwide ranged from 3.8% to 25%, with important differences across diverse geographical areas (Brenes et al., 2005). For Anglo-Saxon cultures, rates ranged from 3.8 to 10.4%, whereas for Hispanic/Latin culture, the prevalence was 6.2% and 3.2% for Central and Eastern Europe. The same study also reported higher rates of anxiety in women, younger adults and people suffering from chronic conditions (Remes et al., 2016).

The global population is ageing rapidly; it is estimated that between 2015 and 2050 the proportion of people aged 60 and older in the world

* Corresponding author.

E-mail address: beatriz.olaya@pssjd.org (B. Olaya).

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.087>

Received 31 August 2018; Received in revised form 15 November 2018; Accepted 24 December 2018

Available online 25 December 2018

0165-0327/ © 2018 Published by Elsevier B.V.

will almost double, from 12% to 22% (World Health Organization (WHO), 2015). Compared with other age groups, little attention has been paid to mental health in older adults, and especially to anxiety disorders. Epidemiological studies show that, in general, anxiety disorders are more prevalent at younger ages than in the older population (Lenze and Wetherell, 2011). However, anxiety in older adults has been described as the "silent geriatric giant" (Cassidy and Rector, 2008), since it affects a high percentage of older people. A systematic review from 2008 reported prevalence rates of anxiety disorders in community-dwelling older adults as being between 1.2% and 14% (Bryant et al., 2008). In the same study, the proportion of anxiety symptoms (without meeting diagnostic criteria) was even higher, ranging from 15% to 52.3%. This huge variation between studies could be due to methodological differences; changes in diagnostic criteria over time, variations in the use of interviews and assessment methods, type of interviewer, differences in the translation of questionnaires, and sampling selection dissimilarities (Bandelow and Michaelis, 2015). A recent study conducted in Europe and Israel using the same questionnaire and methods estimated the prevalence of anxiety in older adults at 17.2% (Canuto et al., 2018).

Spain is one of the countries with the highest ageing index, with the current percentage of people aged 65+ standing at 18.4% (Abellán-García et al., 2017). Despite the existence of some individual studies on the prevalence of anxiety in different areas of Spain (Carreira Capeáns and Facal, 2017; Garin et al., 2014), data on prevalence are scarce and have not been synthesized so far. Taking this into account, along with the clinical implications of anxiety for people's health and well-being, there is need to estimate anxiety disorder prevalence rates in older Spanish adults. Despite recent studies focusing on the importance of anxiety in primary care in Spain (Bulbena-Cabré et al., 2018; Muñoz-Navarro et al., 2017), data from epidemiological studies in community samples are valuable in the calculation of reliable prevalence rates (Bandelow and Michaelis, 2015). Thus, the aim of this study was to review the literature and report global prevalence of anxiety in community-dwelling or institutionalized older adults in Spain.

2. Material and methods

PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Moher et al., 2009) guidelines were followed in conducting the meta-analysis (Annex 1).

2.1. Search strategy

We conducted an exhaustive search of potentially relevant studies describing the prevalence of anxiety in Spain, using the following electronic bibliographic databases: *Pubmed*, *Scielo*, *Dialnet* and *TESEO*. The search was restricted to human studies and articles published in English or Spanish. References from selected articles were also inspected to detect additional potential studies. The bibliographic search was carried out in January 2018. Pubmed search included the combination of the following *MeSH* terms and free text: *aged* OR *elderly* OR *old** OR *late life*. Results from these searches were later combined with *anxiety* OR *anxiety symptoms* OR *anxiety disorders* OR *anxious* AND *prevalence* OR *epidemiology* AND *Spain*. A similar search strategy was followed for *Scielo*, *Dialnet* and *TESEO*.

2.2. Selection criteria

The following inclusion criteria were used for study selection:

- It was an original article.
- The study was published in English or Spanish.
- It was an observational study (cross-sectional or longitudinal reporting data on the prevalence of anxiety) conducted in Spain.
- The study focused on a sample of community-dwelling people or

resident in nursing homes.

- The study showed original data on the prevalence (point, past month, 12-month, lifetime) of anxiety in older adults or data allowing its calculation.
- The study included a description of the methods used to assess or diagnose anxiety disorders.
- Full-text was available.
- The study included Generalized Anxiety Disorder (GAD) and/or panic disorder (PD).

We excluded those studies:

- Not showing prevalence rates or data to calculate prevalence.
- Studies based on people who were institutionalized somewhere else (e.g., hospitals, mental health institutions, jail), or attending primary care centers.
- Studies not reporting sampling methods.
- Duplicated studies.

One researcher (BV) screened the titles and abstracts of all studies to identify those potentially meeting the inclusion criteria and reviewed full-text articles to confirm eligibility. A second researcher (JS) reviewed a random sample of 10% of the studies to assess agreement and reviewed all included studies to approve eligibility. Authors were contacted directly when insufficient data were available in articles meeting the inclusion criteria. Two studies (Carreira Capeáns and Facal, 2017; Navarro-Mateu et al., 2015) provided anxiety prevalence data for participants aged 65+ years old. Where data were unavailable, the information was excluded from the review.

2.3. Quality assessment

External and internal validity for each study was assessed with a bias tool for systematic reviews of prevalence studies (Loney et al., 1998). Quality was evaluated according to eight criteria, each yielding a score of zero or one. One score was obtained for each criterion if the study: (i) used a random sample or the whole population; (ii) there was an unbiased sampling frame (i.e., census data); (iii) the sample size was adequate (>300 subjects); (iv) standard measurements were used; (v) outcomes were measured by unbiased assessors; (vi) an adequate response rate was reached (>70%) and there was a description of subjects who did not participate in the study; (vii) confidence intervals and subgroup analysis were reported; and (viii) the study subjects were described. Total scores from 6–8 were considered as low risk of bias, moderate for scores from 4 to 5, and high if the score was 3 or less.

2.4. Data extraction and statistical analysis

Frequency measures (prevalence) for anxiety and the 95% confidence interval (95%CI) were obtained from each included study. Past-month and point prevalence rates were merged into the same category. Subsequently, we pooled studies according to the type of prevalence (point, 12-month, lifetime) to calculate the overall effect.

A generic inverse variance method with a random effect model was used (DerSimonian and Laird, 1986). Random effect models are more appropriate than fixed effect models when the number of studies included in the meta-analysis is low (<10) (Singh et al., 2017). Heterogeneity was evaluated with the Q test and the I^2 statistic (Higgins and Thompson, 2002). A pooled analysis is considered significantly heterogeneous if Q has a p value < 0.1 and/or the I^2 is greater than 75% (Higgins et al., 2003). Publication bias was determined through visual inspection of a funnel plot and Egger (Egger et al., 1997) and Begg tests (Begg and Mazumdar, 1994) (p values < 0.05 indicate publication bias). Finally, a meta-regression was conducted to identify potential heterogeneity sources across studies when estimating pooled prevalence rates (Higgins and Green, 2011; Higgins and Thompson, 2002).

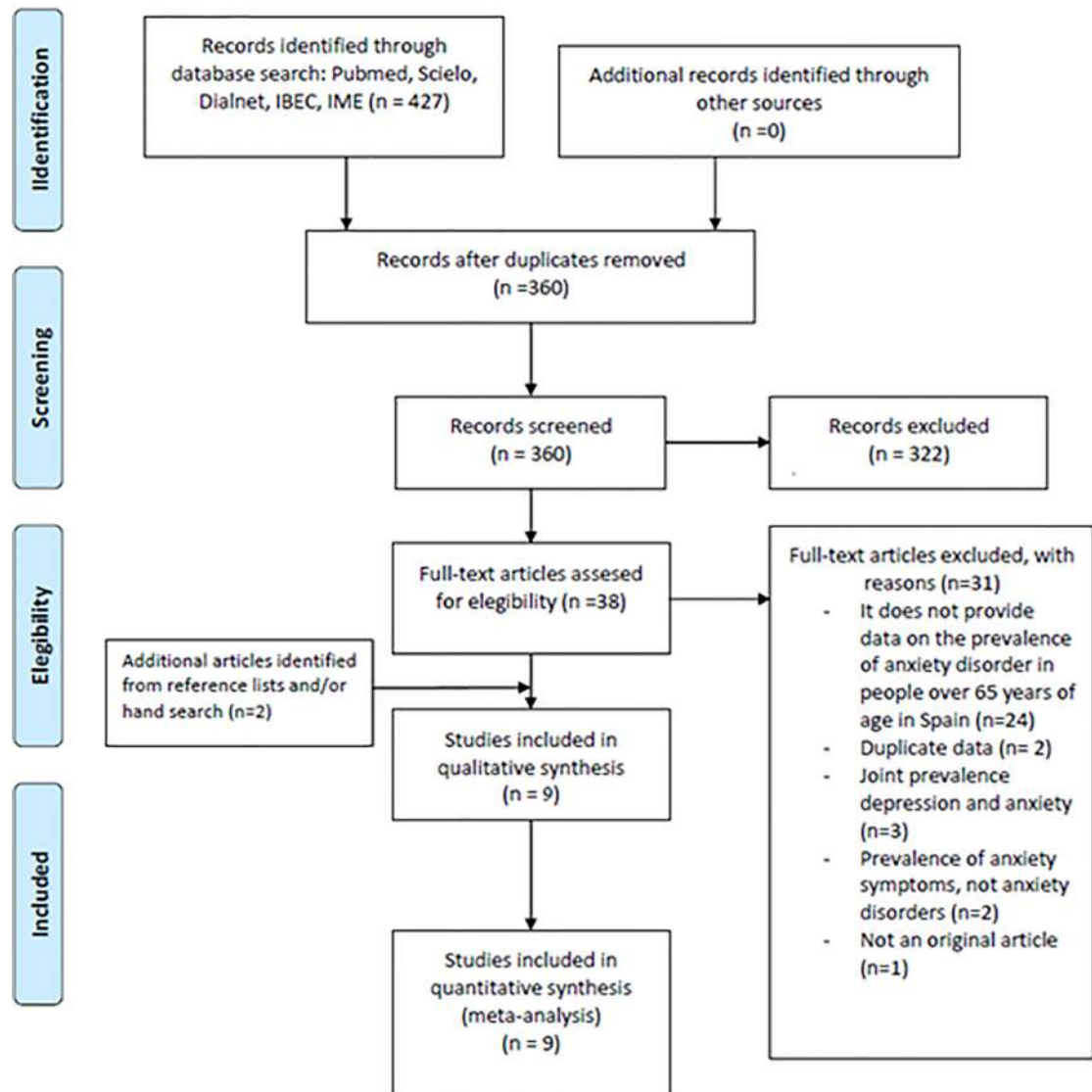


Fig. 1. Flow chart of the selection process for articles included in the meta-analysis.

The analyses were conducted with the *metaprop* command, STATA statistical software (version 10.0; College Station, TX, USA).

JS and BO conducted data extraction and the assessment of methodological quality. Periodic meetings were held to minimize the risk of errors at each step of the review process. In the case of disagreement between researchers, they were asked to reach consensus. JS conducted the statistical analyses.

3. Results

3.1. Identification and selection of articles

PRISMA flow chart is displayed in Fig. 1. A total of 427 references

were obtained. When duplicated studies were excluded, 360 references were initially retrieved. After analyzing titles and summaries, 38 articles were selected for full-text examination. A manual search yielded two additional articles not previously identified. After reading 40 articles, 9 met the inclusion criteria. Of those excluded ($n = 31$), 23 did not report prevalence rates of anxiety in people aged 65+, two showed duplicated data from other studies, 3 reported the prevalence of anxiety and depression jointly, 2 reported prevalence of anxiety symptoms only, and one study was not an original article.

3.2. Characteristics of the studies included

Table 1 summarizes the main characteristics of the studies included,

Table 1
Characteristics of studies included in meta-analysis.

Authors (publication year)	Type of interviewer	Location (regional level)	Origin of sample	Age (years)	Mean age (SD)	Females (%)	Sample size (n)	Response rate (%)	Sampling method	Anxiety measures	Diagnostic criteria	Prevalence of anxiety (%) in people aged 65 +
Alonso Formento et al. (2010)	Lay, trained interviewers	Province of Zaragoza	Community	65+	76.9	59.2	3715	63.6	Stratified, multistage cluster random design.	Self-reported with a semistructured computerized interview (Geriatric Mental State)	AGECAT	Global point prevalence: 1.6% Men: 0.9% Women: 2% PD Lifetime: 1.37% Men: 0.38 Women: 2.08% 12-month: 1.18% Men: 0.38% Women: 1.74 1-month: 0.38% Men: 0.38% Women: 0.35%
Ausín et al. (2017)	Lay, trained interviewers	Autonomous Community of Madrid	Community	65+	73	51.9	555	41.3	Multistage cluster random design.	CID65 +	DSM-IV-TR	Any anxiety disorder (agoraphobia, PD, specific phobia) Lifetime: 29.51% Men: 19.48% Women: 36.11% 12-month: 18.39% Men: 11.24% Women: 23.26% 1-month: 11.27% Men: 7.12% Women: 14.24% Any anxiety disorder ^a Global lifetime prevalence: ¹ 13.3% By age: 50–59: 16.11% 60–69: 12.85% 70–79: 15.29% 80 + : 10.06%
Carreira Capeláns and Faal (2017)	Professional interviewer	Spain (national)	Community	50+	NR	54.8	1086 (50 + y) 704 (65 + y)	62.1%	Stratified, multistage cluster random design.	Has your doctor ever diagnosed you with anxiety?	NR	Any anxiety disorder ^a Global lifetime prevalence: ¹ 13.3% By age: 50–59: 16.11% 60–69: 12.85% 70–79: 15.29% 80 + : 10.06%
Damián et al. (2004)	Medical doctors	Madrid (municipality)	Nursing home residence	65+	83.4 (SD = 7.3)	75 ^a	800	95%	Stratified, multistage cluster random design.	Reported by medical staff (medical doctors/nurses)	NR	Any anxiety disorder ^a Global lifetime prevalence: 26.8% Men: 18.2% Women: 29.6% GAD and panic 12-month: Men: 0.1% Women: 1.8% Any anxiety disorder (GAD, social phobia, specific phobia, agoraphobia, PTSD, PD) 12-month: 3.9%
Garín et al. (2014)	Lay, trained interviewers	Spain (national)	Community-residing (non-institutionalized)	65+	74.9 (SD = 4.3)	55	1865	69.9%	Stratified, multistage cluster random design.	Adapted version of the CIDI	DSM-IV-TR	Any anxiety disorder (GAD, social phobia, specific phobia, agoraphobia, PTSD, PD) 12-month: 3.9%
Haro et al. (2006b)	Lay, trained interviewers	Spain (national)	Community-residing (non-institutionalized)	65+	NR	NR	1451	NR	Stratified, multistage cluster random design.	CIDI	ICD-10 DSM-IV-TR	Any anxiety disorder (GAD, social phobia, specific phobia, agoraphobia, PTSD, PD) 12-month: 3.9%

(continued on next page)

Table 1 (continued)

Authors (publication year)	Type of interviewer	Location (regional level)	Origin of sample	Age (years)	Mean age (SD)	Females (%)	Sample size (n)	Response rate (%)	Sampling method	Anxiety measures	Diagnostic criteria	Prevalence of anxiety (%) in people aged 65+
Montorio-Cerrato et al. (2001)	Lay, trained interviewers	Majadahonda (town)	Community	65+	73.4 (SD = 5.6)	58.7	109	51.4	Stratified, random design	Structured interview	DSM-IV	GAD Global point prevalence: 7.2% Men: 2.4% Women: 10.9% PD (with/without agoraphobia) Global point prevalence: 1% Men: 0% Women: 1.8%
Navarro-Mateu et al. (2015)	Lay, trained interviewers	Autonomous Community of Murcia, Tenerife	Community-residing (non-institutionalized)	65+	74.2 (SD = 6.7)	52.3	535	NR	Stratified, multistage cluster random design	Adapted version of the CIDI	DSM-IV-TR	GAD Lifetime: ^b 7.8% 12-month: ^b 5.8%
Villaverde-Ruiz et al. (2000)	1st phase: Lay, trained interviewers 2nd phase: Psychiatrists	Nursing home residence	Nursing home residence	65+	NR	1st phase: 47.17% 2nd phase: 26.47%	1st phase: 212 2nd phase: (probably case based on the GHQ score): 136	NR	Stratified by gender, randomly selected	1st phase: GHQ-28 items, using a cut-off of 5/6 2nd phase: CIS	DSM-III-R	Anxiety disorders (including PD, phobias and OCD) in the second phase sample (n = 136): Global point prevalence: 6.33% Men: 2.02% Women: 10.06%

^a Weighted proportions.

^b Data provided by authors.

^c Overall anxiety reported; NR = Not reported; CIDI = Composite International Diagnostic Interview; DSM = Diagnostic Statistical Manual; ICD-10 = International Classification of Diseases; GAD = Generalized Anxiety Disorder; PD = Panic Disorder; OCD = Obsessive Compulsive Disorder; PTSD = Post-traumatic Stress Disorder; GHQ = General Health Questionnaire; CIS = Clinical Interview Schedule.

which represented a total of 9946 subjects aged 65+. Years of publication ranged from 1999 to 2017, with half of the studies being published after 2010. Six used community-based samples whereas two focused on people living in nursing homes. Three were national studies (Spain), 3 focused on the autonomous community of Madrid (one solely studying the town of Majadahonda), one study included people from the city of Zaragoza and another was based on institutionalized older people from the island of Tenerife.

Regarding methodology, all studies were based on data obtained from interviews, with one study additionally using a self-report questionnaire. Three studies used the CIDI (Composite International Diagnostic Interview, Haro et al., 2006a); two were based on diagnoses made by clinicians, one study used a structured interview following DSM-IV criteria (American Psychiatric Association, 2000), one employed the Geriatric Mental State (GMS, Copeland et al., 1988), an interview based on the AGE-CAT criteria (Dewey and Copeland, 1986), and another the General Health Questionnaire (GHQ, Sterling, 2011), and the Clinical Interview Schedule (CIS, Lewis et al., 1992). DSM criteria were used in the majority of the studies. Point prevalence was reported in 3 studies (one-month prevalence in one study), four reported 12-month prevalence and four lifetime prevalence. All reported prevalence rates of anxiety disorders in general, with 4 of them (Ausín et al., 2017; Haro et al., 2006b; Montorio-Cerrato et al., 2001; Navarro-Mateu et al., 2015) also showing data for different anxiety subtypes (including PD and GAD). Two studies reported specific prevalence rates for PD, 3 reported prevalence rates for GAD, and six showed proportions of any anxiety disorder. Some authors specified the type of disorder included in the prevalence of any anxiety disorder, whereas three studies (Alonso Formento et al., 2010; Carreira Capeáns and Facal, 2017; Damián et al., 2004) only referred to anxiety in general (see Table 1).

3.3. Methodological quality assessment

Table 1 from Annex 1 shows the methodological quality of each study included in the meta-analysis. Five presented low risk of bias, with scores between 6 and 7, and the rest showed moderate risk of bias, with scores between 4 and 5.

3.4. Meta-analysis of the prevalence of anxiety

Fig. 2 displays a forest plot for the prevalence of anxiety in Spanish older adults. The estimated overall prevalence of anxiety was 11% (95% CI: 6%–18%), with significant heterogeneity between studies ($I^2 = 98.9\%$, $p < 0.01$). Guided by current population projections by the National Statistics Institute (Instituto Nacional de Estadística, 2016), we estimated that a total of 1958,471 people aged 65+ (95% CI: 1068,257–3204,771) have anxiety in Spain. The estimated point prevalence of anxiety in older adults was 12% (95% CI: 7%–18%, $p < 0.01$), with high heterogeneity between studies ($I^2 = 93\%$, $p < 0.01$). 12-month prevalence was estimated at 6% (95% CI: 1%–13%, $p < 0.01$), again with high heterogeneity between studies ($I^2 = 98.5\%$, $p < 0.01$), and 19% for life-time prevalence (95% CI: 9%–30%, $p < 0.01$), and high heterogeneity ($I^2 = 97.8\%$, $p < 0.01$).

3.5. Meta-regression

Potential sources of heterogeneity were investigated across the studies. Univariate meta-regression analyses were conducted as the low number of studies made impossible to conduct subgroup analyses. Table 2 shows results from the meta-regression with random effects to evaluate the relationship between covariates and the prevalence rates.

For point prevalence of anxiety, the score on the methodological scale was not a significant moderator ($p = 0.115$). There was no significant linear trend explaining the variation in the effect size according to age at baseline ($p = 0.234$), proportion of women in the sample

($p = 0.110$), response rate ($p = 0.186$) or year of publication ($p = 0.492$). For the estimate of 12-month prevalence, the score on the methodological scale was not a significant moderator contributing to the heterogeneity ($p = 0.277$). Response rate was marginally significant ($p = 0.082$). There was no significant linear trend explaining variation of the effect size according to the proportion of women ($p = 0.846$) or year of publication ($p = 0.476$). Again, scores on the methodological scale were not significant for the estimate of lifetime prevalence ($p = 0.521$), with no linear trend explaining variance in the effect size according to the proportion of women ($p = 0.625$), response rate ($p = 0.972$) and year of publication ($p = 0.619$). The effect of age at baseline could not be calculated.

3.6. Publication bias

Visual inspection of the funnel plot (Fig. 3) suggested no presence of publication bias for the estimate of point prevalence, confirmed by non-significant Egger ($p = 0.736$) and Begg tests ($p = 0.806$). For 12-month prevalence, visual inspection of the funnel plot indicates a small publication bias, also indicated by the Egger ($p = 0.026$) and the Begg ($p = 0.089$) tests. Similarly, there was a small publication bias for lifetime prevalence of anxiety (Egger test, $p = 0.069$; Begg test, $p = 0.089$).

4. Discussion

The main aim of this study was the identification of epidemiological information to provide an estimate of the overall prevalence of anxiety in people over 65 years of age in Spain. The present meta-analysis included 9 cross-sectional epidemiological studies, with a total of 9946 people over 65 years of age. The results show an overall prevalence of anxiety of 11%, with a point prevalence of 12%, a 12-month prevalence of 6% and 19% for life-time prevalence. Guided by current population projections from the National Statistics Institute (Instituto Nacional de Estadística, 2016), we estimated that a total of 1958,471 people aged 65+ (CI: 1068,257–3204,771) have anxiety in Spain. Six out of nine studies focused on specific Spanish regions (Alonso Formento et al., 2010; Ausín et al., 2017; Damián et al., 2004; Montorio-Cerrato et al., 2001; Navarro-Mateu et al., 2015; Villaverde-Ruiz et al., 2000) while 3 were based on representative samples of the entire Spanish population (Carreira Capeáns and Facal, 2017; Garin et al., 2014; Haro et al., 2006b). Only two studies (Damián et al., 2004; Villaverde-Ruiz et al., 2000) reported prevalence of anxiety in older adults who were living in nursing homes.

The prevalence of anxiety disorders in older people across international community samples varies widely. In a systematic review with meta-regression (Baxter et al., 2013), an overall prevalence for those over 55 years of age of 5.6% was estimated. In a recent review of systematic reviews (Remes et al., 2016), overall prevalence of anxiety in older adults ranged from 1.2% to 14%, consistent with the prevalence obtained in our study. In a recent study conducted in several community-based European samples, the overall 12-month prevalence of anxiety in people aged 65+ was 15.7%, and 17.2% after adjusting for age, center and age (Canuto et al., 2018). These figures are higher than the overall 12-month prevalence found in the present meta-analysis (6%). In the study by Canuto et al. (2018), an adapted version of the CIDI for older people was used, which is probably more sensitive in detecting real cases of anxiety. Other reasons for these disparities are the inclusion of several anxiety disorders (agoraphobia, PD, GAD, PTSD, social phobia and OCD), or differences in sampling methods.

Although the variability between studies was statistically controlled by a random effects model (in which strata were weighted by their characteristics and the heterogeneity measured), prevalence rates of anxiety reported in the different studies included in the present meta-analysis were heterogeneous, making comparison between them difficult. For instance, the prevalence of anxiety in one year ranged between 0.1% (Garin et al., 2014) and 18.4% (Ausín et al., 2017). These

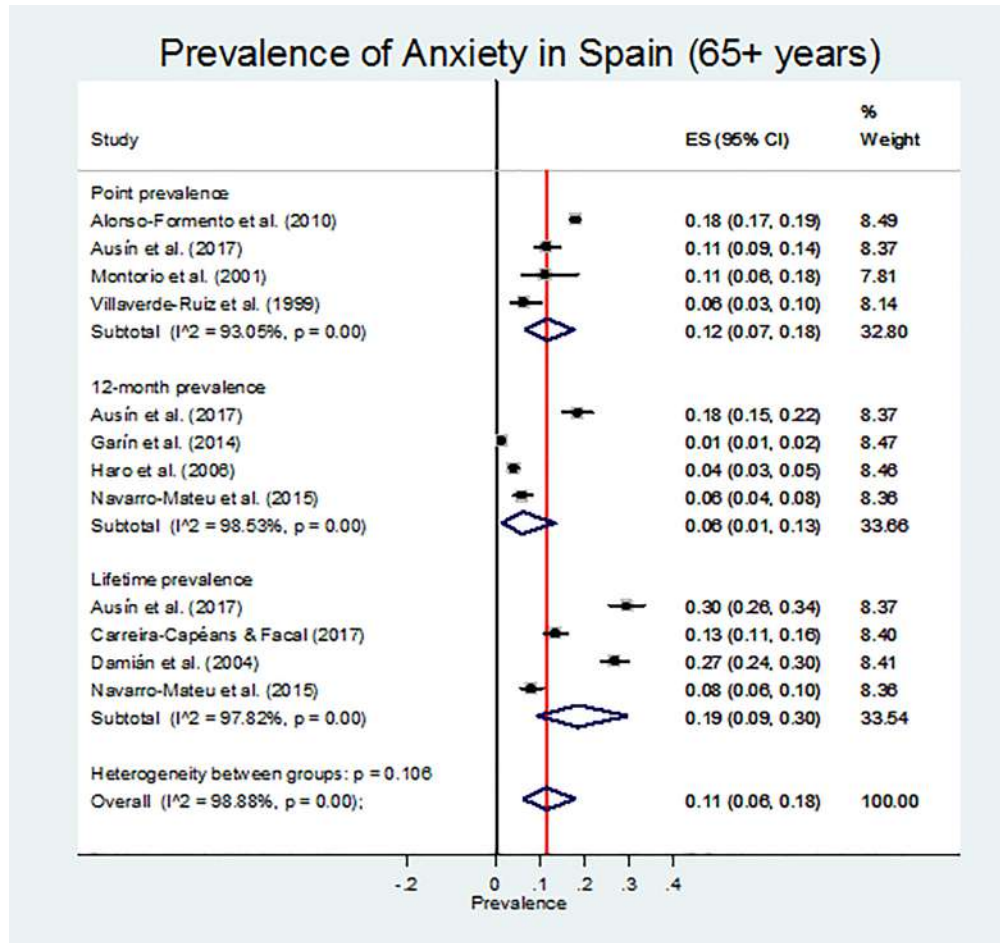


Fig. 2. Forest plot for the prevalence of anxiety.

Table 2

Meta-regression results for the prevalence of anxiety.

Covariate	b	95% CI	P value
<i>Point prevalence</i>			
Age (years)	2.49	(-9.68; 14.67)	0.234
Female (%)	0.58	(-9.29; 10.46)	0.590
Response rate (%)	0.31	(-0.87; 1.49)	0.186
Methodological quality (score)	4.33	(-2.60; 11.27)	0.115
Publication year	0.02	(-6.55; 6.61)	0.966
<i>12-month prevalence</i>			
Age (years)	0.82	(-3.24; 4.88)	0.476
Female (%)	-0.49	(-10.24; 9.24)	0.846
Response rate (%)	-0.44	(-1.01; 0.13)	0.082
Methodological quality (score)	-3.1	(-12.3; 6.0)	0.277
<i>Lifetime prevalence</i>			
Age (years)	-0.63	(-5.36; 4.08)	0.619
Female (%)	0.36	(-2.39; 3.12)	0.625
Response rate (%)	-0.01	(-1.45; 1.43)	0.972
Methodological quality (score)	10.0	(-45.9; 65.9)	0.521

b = regression coefficient; 95%CI = 95% Confidence interval.

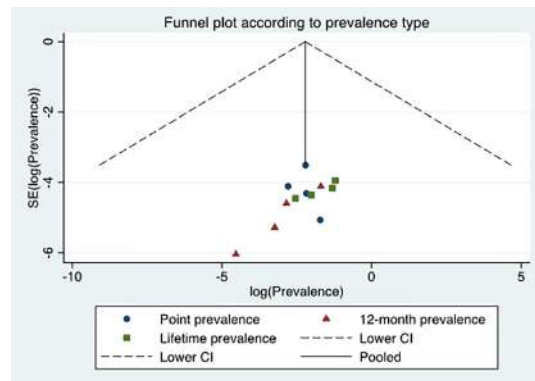


Fig. 3. Funnel plot for the prevalence of anxiety. Note: CI = Confidence interval.

disparities could be due to methodological differences, such as the instruments used and the diagnostic criteria for anxiety. For example, studies using the CIDI (Garin et al., 2014; Haro et al., 2006b; Navarro-Mateu et al., 2015) reported lower anxiety prevalence rates. According to some authors (O'Connor and Parslow, 2010), older adults might have some difficulties in fully understanding some questions. In line with this idea, Ausín et al. (2017), using an adapted version of the CIDI for people over 65 years of age (CIDI65+) (Wittchen et al., 2015), found higher proportions of anxiety than those studies using the standard version of the questionnaire. In fact, it has been postulated that the diagnostic criteria for anxiety disorders used in young adults would not adequately capture these disorders in older people. Other studies, using a previous anxiety diagnosis made by a medical doctor (Carreira Capeáns and Facal, 2017; Damián et al., 2004), reported higher prevalence rates compared with those using the CIDI (Garin et al., 2014; Haro et al., 2006b; Montorio-Cerrato et al., 2001; Navarro-Mateu et al., 2015).

Different sampling methods could also explain the discrepancies observed. Two studies included people resident in nursing homes (Damián et al., 2004; Villaverde-Ruiz et al., 2000) and they provide, in general, higher prevalence figures than those based on a non-institutionalized general population. The literature shows that the proportion of anxiety disorders among institutionalized older adults is similar to or higher than that observed for non-institutionalized (these differences are more notable for dementia or depression) (Seitz et al., 2010). Similarly, another distinctive aspect of some of the studies included in this meta-analysis is the specific consideration of some subtypes of anxiety disorder, such as GAD and PD. A meta-analysis of mental disorders in older people (Volkert et al., 2013) provided a point prevalence for PD of 0.88% and 2.63% for lifetime, somewhat higher than those found in the studies reviewed (Montorio-Cerrato et al., 2001; Navarro-Mateu et al., 2015). The same meta-analysis found a point prevalence of 2.3% and life-time prevalence of 6.36% for GAD, slightly lower than the Navarro-Mateu et al. study and higher than that in the Montorio et al. study.

As previously mentioned, the majority of studies selected in the present meta-analysis were carried out in community-based samples, which are intended to be representative of the population under study and enable generalization of results (Bandelow and Michaelis, 2015). In addition, data are less likely to be biased by the potential confounding effect of seeking health treatment, in contrast with those samples drawn from clinical settings, and they usually include large samples that provide greater statistical power. In Spain, some clinical studies reporting anxiety prevalence have been conducted. For example, Olivera et al. (2008), in a sample of 293 older patients from primary care, reported an anxiety point-prevalence of 15.7% and a lifetime prevalence of 20.1%. Another study by Baladón et al. (2015), reported a 12-month prevalence of anxiety of 10.9% and 11.7% for life-time prevalence in a sample of older adults from primary care. These figures were, in general, similar to those reported in the present study. Although one might expect to find higher rates for the prevalence of anxiety in clinical samples than in community samples, it should be noted that in the case of the Baladón et al. (2015) study, for example, two structured interviews were used, the SCID-I-RV (First et al., 2002) and the MINI (Ferrando et al., 1998) to detect cases of anxiety. The diagnostic criteria for anxiety might be too strict, explaining the lower prevalence of anxiety than those reported in our meta-analysis.

Anxiety in older people is a common condition, in Spain as elsewhere. Clinicians sometimes have difficulties in distinguishing between a more adaptive type of anxiety in aging from a purely pathological anxiety, perhaps because older adults and clinicians frequently attribute symptoms of anxiety to the normal aging process (Lenze and Wetherell, 2009). Lenze et al. (2011) compiled a list of the difficulties in diagnosing anxiety in older people, among which they pointed out: the tendency to minimize symptoms, especially when asked in a categorical way, the attribution of the symptoms to somatic diseases and the

difficulty of remembering or identifying anxiety symptoms. Therefore, clinicians should take these factors into account to improve recognition and treatment of anxiety disorders in older people. It is also possible that many subjects presenting with anxiety symptoms do not meet full criteria for the diagnosis of anxiety disorder (Franco-Fernández and Antequera-Jurado, 2009). Thus, a categorical approach might not adequately detect sub-syndromal levels of anxiety that should be considered in the same way as other psychiatric disorder (Bryant et al., 2008). This raises the question of whether the approach to anxiety should be dimensional (symptoms as a continuum) or categorical (full-blown diagnoses). Due to the high co-occurrence of anxiety and depression, dimensional models are receiving extensive support, especially in the broad neurotic spectrum (Haslam, 2003; Tyrer et al., 2003).

This meta-analysis has some limitations. It is possible that there are studies measuring the prevalence of anxiety in older people in Spain that have not been detected by searching the databases. A small publication bias was detected in the evaluation of 12-month prevalence and life-time prevalence. Moreover, since differences in prevalence rates according to distinct diagnostic methods used for the evaluation of anxiety were observed, analysis should have been stratified according to diagnostic criteria. However, this was not possible due to the paucity of studies found. Finally, it is noticeable that the proportion of dementia cases in nursing homes is frequently high (Hoffmann et al., 2014), and, thus, the detection of anxiety disorders might be affected by the presence of dementia in the two studies which focused on this type of population.

5. Conclusion

Our findings suggest that the prevalence of anxiety in older people is high in Spain, although lower than that reported in international studies. Due to the aging of the population, it is crucial to carry out epidemiological studies that allow us to determine the prevalence of mental disorders in older people to guide policy-makers in improving their prevention and treatment, thus reducing costs and contributing to the enhancement of older people's quality of life. Further epidemiological studies are needed to investigate the proportion of different anxiety disorder subtypes (GAD, PD, post-traumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder) as well as their co-occurrence with other mental and physical disorders among Spanish older adults, since each of them might present a different prognosis, thus requiring tailored treatments.

Conflicts of interest

None.

Acknowledgments

We are thankful to Dr. Navarro-Mateu and Dr. Facal for providing prevalence data.

Financial support

BO work is supported by the PERIS program 2016-2020 "Ajuts per a la Incorporació de Científics i Tecnòlegs" [grant number SLT006/17/00066], with the support of the Health Department from the Generalitat de Catalunya.

Role of the funding sources

The funding sources did not have any role in study design, in the collection, analysis and interpretation of data, in the writing of the paper, and in the decision to submit the article for publication.

Authors' contribution

JS and BV conceived and designed the study; BV conducted the literature search; JS and BO assessed manuscripts for inclusion in the study and rated them for quality; JS and BO extracted data; JS performed statistical analyses; all authors contributed substantially to drafting the article and revising it critically for intellectual content and gave final approval to the submitted manuscript.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.jad.2018.12.087](https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.087).

References

- Abellán-García, A., Ayala-García, A., Pujol-Rodríguez, R., 2017. Un perfil de las personas mayores en España, 2017. Indicadores estadísticos básicos. *Inf. Envejec. en Red* 15, 48.
- Alonso Formento, E., Saz Muñoz, P., Lobo Satué, A., Ventura Faci, T., De La Cámara Izquierdo, C., Marcos Aragüés, G., 2010. Relación entre el consumo de ansiolíticos y antidepressivos y la sintomatología psiquiátrica en ancianos [Association between anxiolytic and antidepressant consumption and psychiatric symptoms in the elderly]. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* 45, 10–14. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2009.09.003>.
- Association, American Psychiatric, 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, forth ed. American Psychiatric Association, Washington DC.
- Ausín, B., Muñoz, M., Santos-Olmo, A.B., Pérez-Santos, E., Castellanos, M.A., 2017. Prevalence of Mental disorders in the elderly in the community of madrid: results of the MentDis JCF65+ Study. *Span. J. Psychol.* 20, E6. <https://doi.org/10.1017/sjp.2017.3>.
- Baladón, L., Fernández, A., Rubio-Valera, M., Cuevas-Esteban, J., Palao, D.J., Bellon, J.A., Serrano-Blanco, A., 2015. Prevalence of mental disorders in non-demented elderly people in primary care. *Int. Psychogeriatrics* 27, 757–768. <https://doi.org/10.1017/S1041610214002841>.
- Bandelow, B., Michaelis, S., 2015. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin. Neurosci.* 17, 327–335.
- Baxter, A.J., Scott, K.M., Vos, T., Whiteford, H.A., 2013. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychol. Med.* 43, 897–910. <https://doi.org/10.1017/S003329171200147X>.
- Begg, C.B., Mazumdar, M., 1994. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 50, 1088–1101.
- Brenes, G.A., Guralnik, J.M., Williamson, J.D., Fried, L.P., Simpson, C., Simonsick, E.M., Penninx, B.W.J.H., 2005. The influence of anxiety on the progression of disability. *J. Am. Geriatr. Soc.* 53, 34–39. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53007.x>.
- Bryant, C., Jackson, H., Ames, D., 2008. The prevalence of anxiety in older adults: methodological issues and a review of the literature. *J. Affect. Disord.* 109, 233–250. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.11.008>.
- Bulbena-Cabré, A., Rojo, C., Pailhez, G., Buron Maso, E., Martín-Lopez, L.M., Bulbena, A., 2018. Joint hypermobility is also associated with anxiety disorders in the elderly population. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 33, e113–e119. <https://doi.org/10.1002/gps.4733>.
- Canuto, A., Weber, K., Baertschi, M., Andreas, S., Volkert, J., Dehoust, M.C., Sehner, S., Suling, A., Wegscheider, K., Ausín, B., Crawford, M.J., Da Ronch, C., Grassi, L., Hershkovitz, Y., Muñoz, M., Quirk, A., Rotenstein, O., Santos-Olmo, A.B., Shalev, A., Strehle, J., Wittchen, H.-U., Schulz, H., Härter, M., 2018. Anxiety disorders in old age: psychiatric comorbidities, quality of life, and prevalence according to age, gender, and country. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 26, 174–185. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.08.015>.
- Carreira Capeáns, C., Facal, D., 2017. Ansiedad en las personas mayores de 50 años. Datos de un estudio representativo de la población mayor en España [Anxiety in a representative sample of the Spanish population over 50 years-old]. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* 52, 197–200. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2017.02.008>.
- Cassidy, K.A., Rector, N.A., 2008. The silent geriatric giant: anxiety disorders in late life. *Geriatr. Aging* 11, 150–156.
- Copeland, J.R., Dewey, M.E., Henderson, A.S., Kay, D.W., Neal, C.D., Harrison, M.A., McWilliam, C., Forshaw, D., Shiwach, R., 1988. The Geriatric Mental State (GMS) used in the community: replication studies of the computerized diagnosis AGE-CAT. *Psychol. Med.* 18, 219–223.
- Damián, J., Valderrama-Gama, E., Rodríguez-Artalejo, F., Martín-Moreno, J.M., 2004. Estado de salud y capacidad funcional de la población que vive en residencias de mayores en Madrid [Health and functional status among elderly individuals living in nursing homes in Madrid]. *Gac. Sanit.* 18, 268–274.
- DerSimonian, R., Laird, N., 1986. Meta-analysis in clinical trials. *Control. Clin. Trials* 7, 177–188.
- Dewey, M.E., Copeland, J., 1986. Computerized psychiatric diagnosis in the elderly: AGE-CAT. *J. Microcomput. Appl.* 9, 135–140.
- Egger, M., Davey Smith, G., Schneider, M., Minder, C., 1997. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 315, 629–634.
- Ferrando, L., Soto, M., Bobes, J., Soto, O., Franco, L., Gubert, J., 1998. MINI International Neuropsychiatric Interview. Instituto IAP, Madrid Spanish versión 5.0.0 DSM IV.
- First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J., 2002. *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition*. (SCID-I/P). Biometrics Research, New York. State Psychiatric Institute, New York.
- Franco-Fernández, M., Antequera-Jurado, R., 2009. Trastornos de ansiedad en el anciano [Anxiety disorders in the elderly]. *Psicogeriatría* 1, 37–47.
- Garin, N., Olaya, B., Perales, J., Moneta, M.V., Miret, M., Ayuso-Mateos, J.L., Haro, J.M., 2014. Multimorbidity patterns in a national representative sample of the spanish adult population. *PLoS One* 9, e84794. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084794>.
- Haro, J.M., Arbabzadeh-Bouchez, S., Brugha, T.S., de Girolamo, G., Guyer, M.E., Jin, R., Lepine, J.P., Mazzi, F., Reneses, B., Vilagut, G., Sampson, N.A., Kessler, R.C., 2006a. Concordance of the Composite International Diagnostic Interview Version 3.0 (CIDI 3.0) with standardized clinical assessments in the WHO World Mental Health surveys. *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* 15, 167–180.
- Haro, J.M., Palacín, C., Vilagut, G., Martínez, M., Bernal, M., Luque, I., Codony, M., Dolz, M., Alonso, J., 2006b. Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMeD-España [Prevalence of mental disorders and associated factors: results from the ESEMeD-Spain study]. *Med. Clin. (Barc.)* 126, 445–451. <https://doi.org/10.1157/13086324>.
- Haslam, N., 2003. Categorical versus dimensional models of mental disorder: the taxometric evidence. *Aust. New Zeal. J. Psychiatry* 37, 696–704. <https://doi.org/10.1080/1440-1614.2003.01258.x>.
- Higgins, J.P., Green, S., 2011. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. John Wiley & Sons., West Sussex.
- Higgins, J.P.T., Thompson, S.G., 2002. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat. Med.* 21, 1539–1558. <https://doi.org/10.1002/sim.1186>.
- Higgins, J.P.T., Thompson, S.G., Deeks, J.J., Altman, D.G., 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 327, 557–560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>.
- Hoffmann, F., Kaduszkiewicz, H., Glaeske, G., van den Busche, H., Koller, D., 2014. Prevalence of dementia in nursing home and community-dwelling older adults in Germany. *Aging Clin. Exp. Res.* 26, 555–559. <https://doi.org/10.1007/s40520-014-0210-6>.
- Instituto Nacional de Estadística, 2016. *Projections of the Current Population For the Year 2016*. INE, Madrid, Spain.
- Lenze, E.J., Wetherell, J.L., 2011. A lifespan view of anxiety disorders. *Dialogues Clin. Neurosci.* 13, 381–399.
- Lenze, E.J., Wetherell, J.L., 2009. Bringing the bedside to the bench, and then to the community: a prospectus for intervention research in late-life anxiety disorders. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 24, 1–14. <https://doi.org/10.1002/gps.2074>.
- Lenze, E.J., Wetherell, J.L., Andreescu, C., 2011. *Anxiety disorders*. In: Coffey, C., Cummings, J. (Eds.), *Textbook of Geriatric Neuropsychiatry*. American Psychiatric Publishing, Inc., Washington DC.
- Lewis, G., Pelosi, A.J., Araya, R., Dunn, G., 1992. Measuring psychiatric disorder in the community: a standardized assessment for use by lay interviewers. *Psychol. Med.* 22, 465–486.
- Loney, P.L., Chambers, L.W., Bennett, K.J., Roberts, J.G., Stratford, P.W., 1998. Critical appraisal of the health research literature: prevalence or incidence of a health problem. *Chronic Dis. Can.* 19, 170–176.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G., Group, T.P., 2009. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 6, e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.
- Montorio-Cerrato, I., Nuevo-Benítez, R., Losada-Baltar, A., Márquez-González, M., 2001. Prevalencia de trastornos de ansiedad y depresión en una muestra de personas mayores residentes en la comunidad [Prevalence of anxiety and depression disorders in an elderly sample living in the community]. *Mapfre Med.* 12, 19–26.
- Muñoz-Navarro, R., Cano-Vindel, A., Moriana, J.A., Medrano, L.A., Ruiz-Rodríguez, P., Agüero-Gento, L., Rodríguez-Enríquez, M., Pizá, M.R., Ramírez-Manent, J.I., 2017. Screening for generalized anxiety disorder in Spanish primary care centers with the GAD-7. *Psychiatry Res.* 256, 312–317. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.06.023>.
- Navarro-Mateu, F., Tormo, M.J., Salmerón, D., Vilagut, G., Navarro, C., Ruíz-Merino, G., Escámez, T., Júdez, J., Martínez, S., Kessler, R.C., Alonso, J., 2015. Prevalence of mental disorders in the South-East of Spain, one of the European regions most affected by the economic crisis: the cross-sectional PEGASUS-Murcia Project. *PLoS One* 10, e0137293. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137293>.
- O'Connor, D.W., Parslow, R.A., 2010. Mental health scales and psychiatric diagnoses: Responses to GHQ-12, K-10 and CIDI across the lifespan. *J. Affect. Disord.* 121, 263–267. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.06.038>.
- Olivera, J., Benabarre, S., Lorente, T., Rodríguez, M., Pelegrín, C., Calvo, J.M., Leris, J.M., Idáñez, D., Arnal, S., 2008. Prevalence of psychiatric symptoms and mental disorders detected in primary care in an elderly Spanish population. The PSICOTARD Study: preliminary findings. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 23, 915–921. <https://doi.org/10.1002/gps.2004>.
- Remes, O., Brayne, C., van der Linde, R., Lafortune, L., 2016. A systematic review of reviews on the prevalence of anxiety disorders in adult populations. *Brain Behav.* 6, e00497. <https://doi.org/10.1002/brb3.497>.
- Seitz, D., Purandare, N., Conn, D., 2010. Prevalence of psychiatric disorders among older adults in long-term care homes: a systematic review. *Int. Psychogeriatrics* 22, 1025–1039. <https://doi.org/10.1017/S1041610210000608>.
- Simpson, H.B., Neria, Y., Lewis-Fernández, R., Schneier, F., 2010. *Anxiety Disorders—Theory, Research and Clinical Perspectives*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Singh, A., Hussain, S., Najmi, A.K., 2017. Number of studies, heterogeneity, generalisability, and the choice of method for meta-analysis. *J. Neurol. Sci.* 381, 347. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.09.026>.
- Sterling, M., 2011. General health questionnaire-28 (GHQ-28). *J. Physiother.* 57, 259. [https://doi.org/10.1016/S1836-9553\(11\)70060-1](https://doi.org/10.1016/S1836-9553(11)70060-1).
- Tyrer, P., Seivewright, H., Johnson, T., 2003. The core elements of neurosis: mixed

- anxiety-depression (cothymia) and personality disorder. *J. Pers. Disord.* 17, 129–138.
- van Hout, H.P.J., Beekman, A.T.F., De Beurs, E., Comijs, H., Van Marwijk, H., De Haan, M., Van Tilburg, W., Deeg, D.J.H., 2004. Anxiety and the risk of death in older men and women. *Br. J. Psychiatry* 185, 399–404. <https://doi.org/10.1192/bjp.185.5.399>.
- Villaverde-Ruiz, M., Fernández-López, L., Gracia-Marco, R., Morera-Fumero, A., Cejas-Méndez, R., 2000. Salud mental en población institucionalizada mayor de 65 años en la isla de Tenerife [Mental health in the institutionalized population aged 65 years and older in the Tenerife island]. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* 35, 277–282.
- Volkert, J., Schulz, H., Härter, M., Włodarczyk, O., Andreas, S., 2013. The prevalence of mental disorders in older people in Western countries – a meta-analysis. *Ageing Res. Rev.* 12, 339–353. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.09.004>.
- Wittchen, H.-U., Strehle, J., Gerschler, A., Volkert, J., Dehoust, M.C., Sehner, S., Wegscheider, K., Ausin, B., Canuto, A., Crawford, M., Da Ronch, C., Grassi, L., Hershkovitz, Y., Munoz, M., Quirk, A., Rotenstein, O., Santos-Olmo, A.B., Shalev, A., Weber, K., Schulz, H., Härter, M., Andreas, S., 2015. Measuring symptoms and diagnosing mental disorders in the elderly community: the test-retest reliability of the CID165. *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* 24, 116–129. <https://doi.org/10.1002/mpr.1455>.
- World Health Organization (WHO), 2017. Mental health in the workplace. https://www.who.int/mental_health/in_the_workplace/en/ (accessed 15 October 2018).
- World Health Organization (WHO), 2015. *World Report on Ageing and Health*. WHO Press, Geneva.
- World Health Organization (WHO), 2013. *The World Health Report 2013-Research for Universal Health Coverage*. WHO Press, Geneva.



Clinically significant anxiety as a risk factor for dementia in the elderly community

Santabábara J, Lopez-Anton R, de la Cámara C, Lobo E, Gracia-García P, Villagrasa B, Bueno-Notivol J, Marcos G, Lobo A. Clinically significant anxiety as a risk factor for dementia in the elderly community

Objective: To evaluate whether clinically significant anxiety is an independent risk factor for dementia, taking into account both depression among potentially confounding factors and the competing risk of death.

Method: During the Zaragoza Dementia and Depression (ZARADEMP) study, a random sample of community dwellers aged 55 years or older was assessed ($n = 4803$), and a two-wave, 4.5-year follow-up was completed. Geriatric Mental State (GMS)-AGECAT criteria were used to diagnose anxiety and DSM-IV criteria were applied to diagnose incident dementia. The multivariate Fine and Gray regression model was implemented to calculate dementia risk.

Results: Compared with non-cases (GMS-AGECAT criteria), the incidence rate of dementia was significantly higher in subcases of anxiety, and particularly significant in the cases of anxiety (incidence rate ratio (IRR): 2.77; $P = 0.010$). Cases of anxiety, but not subcases, at baseline were significantly associated with dementia risk (adjusted subdistribution hazard ratio (SHR): 2.7; $P = 0.019$).

Conclusion: Clinically significant anxiety is associated with an almost threefold increase in the risk of dementia in the population, even when controlling for depression and considering mortality in the competing risks model.

J. Santabábara^{1,2,3},
R. Lopez-Anton^{2,3,4},
C. de la Cámara^{2,3,5,6},
E. Lobo^{1,2,3},
P. Gracia-García^{2,3,5,7},
B. Villagrasa⁶, J. Bueno-Notivol¹,
G. Marcos^{1,2,3}, A. Lobo^{2,3,5}

¹Department of Microbiology, Preventive Medicine and Public Health, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain,

²Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, Zaragoza, Spain,

³Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Ministry of Science and Innovation, Madrid, Spain,

⁴Department of Psychology and Sociology, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain,

⁵Department of Medicine and Psychiatry, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain,

⁶Psychiatry Service, Hospital Clínico Universitario, Zaragoza, Spain, and

⁷Psychiatry Service, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain

Key words: dementia; anxiety; risk factor; epidemiology; old age

Antonio Lobo, Department of Psychiatry, Universidad de Zaragoza Calle Domingo Miral, s/n, 50009 Zaragoza, Spain.

E-mail: alobo@unizar.es

Accepted for publication September 3, 2018

Significant outcomes

- The incidence rate of dementia was almost 3-fold higher in cases of clinically significant anxiety compared with non-cases.
- Clinically significant anxiety confers a 2.7-fold risk of dementia, even when controlling for depression and using a competing risk model that minimizes the probability of overestimating the risk of disease in the presence of high rates of mortality.
- The association between subcases of anxiety at baseline and dementia risk did not reach statistical significance.

Limitations

- The attrition rate in the study limits the generalizability of results, although this was expected by design.
- Data on ApoE-ε4 were not obtained.
- We did not control for the use of psychotropic medications, which may be associated with a higher risk of dementia.

Introduction

The World Health Organization recognized dementia as a public health priority in 2012 (1). The burden of this condition is expected to increase with societal aging over the coming years (1), even though recent reports show that the age-specific incidence of dementia may be declining (2). In the absence of a disease-modifying treatment or cure, risk reduction of dementia becomes especially relevant. Modifiable risk factors include sedentary lifestyle, diabetes, and cardiovascular disease (3), but other neuropsychiatric symptoms such as depression and anxiety may be important (4). Several population studies have documented an association between depression and dementia, but the nature and extent of this association remains unclear. Two meta-analyses suggest that depression is a true risk factor for dementia (5, 6), although other studies suggest that depression is actually a prodromal symptom of diseases that cause dementia (7).

The relationship between anxiety and dementia has received recent attention (8–13), but the nature of this relationship (true association or reverse causation) remains unclear. The few studies of anxiety as a risk factor for dementia have produced conflicting results. Several studies suggest that anxiety is a risk factor for dementia (8, 9, 14) while three other investigations estimate that dementia risk is increased by 48–70% in those with anxiety symptoms (11–13). However, de Bruijn et al. (10) found no association of either anxiety symptoms or anxiety disorder. These inconsistencies may reflect variations in factors such as the length of observation, follow-up attrition rate, potentially modifying variables controlled for, or method of assessing either anxiety or dementia. With the exception of de Bruijn et al. (10), who used DSM-IV diagnostic criteria to identify anxiety disorder in one sample, others used only scales and questionnaires (8, 10–13), and none used methods recommended specifically for use in the elderly (15).

Moreover, previous studies of anxiety and dementia did not consider the competing risk of death, which should probably be mandatory in risk model estimates, particularly in the elderly, as death may preclude the occurrence of dementia (16).

Aims of the study

We evaluated whether clinically significant anxiety is a risk factor for dementia in a community sample, taking into account the competing risk of death.

Methods

Sample

Data were obtained from the Zaragoza Dementia and Depression (ZARADEMP) study, a 5-wave, longitudinal community study carried out in Zaragoza, Spain (17). We present data from baseline (Wave I, starting in 1994) and from two follow-up visits (Wave II, starting in 1997; and Wave III, starting in 1999). Briefly, in 1991 a random sample of community-dwelling persons aged 55 years or older was drawn proportionally by age and sex from the census list of Zaragoza (Spain). Institutionalized individuals were included. A total of 4803 subjects underwent at baseline interview (Wave I). Because we were interested in dementia-free individuals, 746 subjects identified as dementia cases or subcases (i.e., those with suggestive but ambiguous symptoms) were not studied further, leaving a residual sample of 4057 for follow-up studies.

The principles of the Declaration of Helsinki were followed throughout. The Ethics Committee of the University of Zaragoza, and the *Fondo de Investigación Sanitaria* (FIS) approved the study protocol, according to Spanish Law. All individuals included in the study provided written informed consent.

Procedure

A two-phase screening procedure was used at baseline and in each subsequent wave. First (Phase I), well-trained and regularly supervised lay interviewers conducted the 25- to 90-min ZARADEMP interview at the subjects' home or place of residence. The ZARADEMP interview incorporates validated Spanish versions of several international instruments. The Mini-Mental State Examination (MMSE) (18, 19) screens cognitive function. The Geriatric Mental State (GMS), a semistructured standardized clinical interview, assesses the mental state of elderly persons (20, 21), yielding data suitable for the AGE-CAT computer system that identifies psychiatric diagnoses (22). We also used the History and Aetiology Schedule (HAS), a standardized method of collecting history data from a caregiver or directly from reliable respondents (23). The Katz Index (24, 25) and the Lawton and Brody Scale (26, 27) assessed basic and instrumental activities of daily living. A series of questions regarding medical and psychiatric history from the EURO-DEM (European Community Concerted Action on the Epidemiology and Prevention of Dementia) Study Risk Factors Questionnaire was also presented (28).

Periodic re-training of interviewers was used to avoid a decay in reliability. In phase II, trained

Anxiety as a risk factor for dementia

supervising research psychiatrists reassessed those individuals considered to be 'probable psychiatric cases', and/or participants with information considered to be unreliable. These interviews were also conducted in the participants' place of residence, and the same instruments were used. Our previous studies support the validity of this case-finding procedure (20).

Dementia assessment and diagnosis

Participants in the follow-up waves (Waves II and III) were classified in phase I as 'probable cases' of dementia based on the GMS threshold 'global' score (>1) and/or MMSE standard cut-off points (<24). Those with a GMS 'global score' of 1 were considered to be 'sub-cases'. In phase II, all probable cases of dementia were reassessed in their place of residence by a research psychiatrist using the same methods as well as the Hachinski's scale (29) and a brief, previously standardized neurologic examination. Incident dementia was initially diagnosed by the research psychiatrist doing the assessment, but the final DSM-IV diagnosis, made by consensus, required the agreement of at least three psychiatrists in a four-member panel. Previous studies support the validity of this diagnostic process (20). Moreover, to document the accuracy of the panel, a proportion of cases were invited to undergo a hospital-based diagnostic work-up, which incorporated a neuropsychological diagnostic battery and neuroimaging studies. Agreement on the diagnosis of dementia was reached in 95.8% of the cases.

Anxiety assessment and diagnosis

The staged GMS-AGECAT approach was applied to diagnose anxiety at baseline. Although the GMS does not map precisely onto the DSM or ICD categories, it was calibrated to detect disorders of clinical severity, and has been used in several studies to describe anxiety disorders (30, 31). This diagnostic approach is valid in community samples, and participants with AGECAT scores of 3, 4, and 5 in the 0–5 scale are considered to be likely 'cases' of anxiety (clinically significant anxiety requiring clinical intervention); those with scores of 1 and 2 are considered to be 'sub-cases' (mild anxiety), and those with a score of 0 are considered to be 'non-cases' (unaffected) (32).

Covariates

Potentially confounding factors were assessed at baseline, and included sociodemographic

characteristics (age, sex, educational level, marital status, and living alone), medical risk factors (vascular disease, hypertension, and diabetes), health status, depression, and cognitive status.

Education was categorized into three levels: 'illiterate' (unable to read and write, and/or <2 years of formal education), 'primary' (complete or incomplete), and 'secondary school or higher'. Marital status was categorized as follows: 'single', 'married or living as a couple', 'divorced or separated', and 'widowed'. Health status was rated according to the HAS criteria and dichotomized as 'good (physical illness absent)' or 'not good (physical illness present)'.

Blood pressure (BP) was measured during the interview using a standard manual tensiometer, using the mean of two BP readings; hypertension was defined as BP $>140/90$ mmHg or receiving treatment for hypertension. The presence of vascular risk factors and diabetes was based on the medical history obtained by using the EURODEM Risk Factors Questionnaire (28). The presence of vascular diseases was dichotomized, distinguishing between vascular disease (angina, myocardial infarct, and/or stroke) and no history of vascular disease. Diabetes was dichotomized into persons with a previous medical diagnosis or receiving treatment for diabetes and the absence of diabetes. The diagnosis of depression was based on the AGE-CAT computer system (33).

Statistical analysis

Differences between baseline characteristics according to anxiety status were assessed using two-tailed chi-square tests on categorical data, and differences in variables with approximately normal distributions were assessed using analysis of variance.

Standard procedures were used to calculate incidence rate and incidence rate ratio (IRR). The follow-up period ended at the second follow-up examination (Wave III) for the non-demented individuals, at the date of invitation for refusals, at the date of moving away or death (based on actual data from the Civil Registry, 'Padrón Municipal de Habitantes de Zaragoza'), or at the time of onset of dementia for cases. The time of onset of dementia was estimated to be the time from baseline to the midpoint between diagnosis and the previous examination.

We used a multivariate survival analysis with age as a time-scale with delayed entry (34) to study the specific hypothesis that anxiety disorder is associated with an increased risk of overall dementia. In a first step of the survival analysis,

Anxiety as a risk factor for dementia

supervising research psychiatrists reassessed those individuals considered to be 'probable psychiatric cases', and/or participants with information considered to be unreliable. These interviews were also conducted in the participants' place of residence, and the same instruments were used. Our previous studies support the validity of this case-finding procedure (20).

Dementia assessment and diagnosis

Participants in the follow-up waves (Waves II and III) were classified in phase I as 'probable cases' of dementia based on the GMS threshold 'global' score (>1) and/or MMSE standard cut-off points (<24). Those with a GMS 'global score' of 1 were considered to be 'sub-cases'. In phase II, all probable cases of dementia were reassessed in their place of residence by a research psychiatrist using the same methods as well as the Hachinski's scale (29) and a brief, previously standardized neurologic examination. Incident dementia was initially diagnosed by the research psychiatrist doing the assessment, but the final DSM-IV diagnosis, made by consensus, required the agreement of at least three psychiatrists in a four-member panel. Previous studies support the validity of this diagnostic process (20). Moreover, to document the accuracy of the panel, a proportion of cases were invited to undergo a hospital-based diagnostic work-up, which incorporated a neuropsychological diagnostic battery and neuroimaging studies. Agreement on the diagnosis of dementia was reached in 95.8% of the cases.

Anxiety assessment and diagnosis

The staged GMS-AGECAT approach was applied to diagnose anxiety at baseline. Although the GMS does not map precisely onto the DSM or ICD categories, it was calibrated to detect disorders of clinical severity, and has been used in several studies to describe anxiety disorders (30, 31). This diagnostic approach is valid in community samples, and participants with AGECAT scores of 3, 4, and 5 in the 0–5 scale are considered to be likely 'cases' of anxiety (clinically significant anxiety requiring clinical intervention); those with scores of 1 and 2 are considered to be 'sub-cases' (mild anxiety), and those with a score of 0 are considered to be 'non-cases' (unaffected) (32).

Covariates

Potentially confounding factors were assessed at baseline, and included sociodemographic

characteristics (age, sex, educational level, marital status, and living alone), medical risk factors (vascular disease, hypertension, and diabetes), health status, depression, and cognitive status.

Education was categorized into three levels: 'illiterate' (unable to read and write, and/or <2 years of formal education), 'primary' (complete or incomplete), and 'secondary school or higher'. Marital status was categorized as follows: 'single', 'married or living as a couple', 'divorced or separated', and 'widowed'. Health status was rated according to the HAS criteria and dichotomized as 'good (physical illness absent)' or 'not good (physical illness present)'.

Blood pressure (BP) was measured during the interview using a standard manual tensiometer, using the mean of two BP readings; hypertension was defined as BP $>140/90$ mmHg or receiving treatment for hypertension. The presence of vascular risk factors and diabetes was based on the medical history obtained by using the EURODEM Risk Factors Questionnaire (28). The presence of vascular diseases was dichotomized, distinguishing between vascular disease (angina, myocardial infarct, and/or stroke) and no history of vascular disease. Diabetes was dichotomized into persons with a previous medical diagnosis or receiving treatment for diabetes and the absence of diabetes. The diagnosis of depression was based on the AGE-CAT computer system (33).

Statistical analysis

Differences between baseline characteristics according to anxiety status were assessed using two-tailed chi-square tests on categorical data, and differences in variables with approximately normal distributions were assessed using analysis of variance.

Standard procedures were used to calculate incidence rate and incidence rate ratio (IRR). The follow-up period ended at the second follow-up examination (Wave III) for the non-demented individuals, at the date of invitation for refusals, at the date of moving away or death (based on actual data from the Civil Registry, 'Padrón Municipal de Habitantes de Zaragoza'), or at the time of onset of dementia for cases. The time of onset of dementia was estimated to be the time from baseline to the midpoint between diagnosis and the previous examination.

We used a multivariate survival analysis with age as a time-scale with delayed entry (34) to study the specific hypothesis that anxiety disorder is associated with an increased risk of overall dementia. In a first step of the survival analysis,

we built the cumulative incidence functions (CIF) (35) for the anxiety disorder groups to estimate the probability of incident overall dementia taking into account the competing event (death) as time progressed (36–38). We tested for equality of CIF across groups (39). Then, to estimate the effect of baseline predictors on the cumulative incidence function, we used the Fine and Gray (36) regression model to estimate the subdistribution hazard. This model modifies the Cox proportional hazards model, allowing for competing risks (death). To explore mechanisms explaining the association, we used two models in which we gradually controlled for potential

confounders and/or effects modifiers. Interactions between covariates (sociodemographic characteristics, medical risk factors, health status, depression, and cognitive status) and anxiety diagnosis were assessed before calculating the multivariate regression model, and no statistically significant interactions were detected. To examine the assumption of proportional distribution hazards, we tested the time-varying effect of each covariate using the Scheike and Zhang test (40). Statistical analyses were conducted using *R* software (<http://www.r-project.org>), with the *epiR* package to analyze epidemiologic data, and the *cmprsk* and *time-reg* packages for survival analyses.

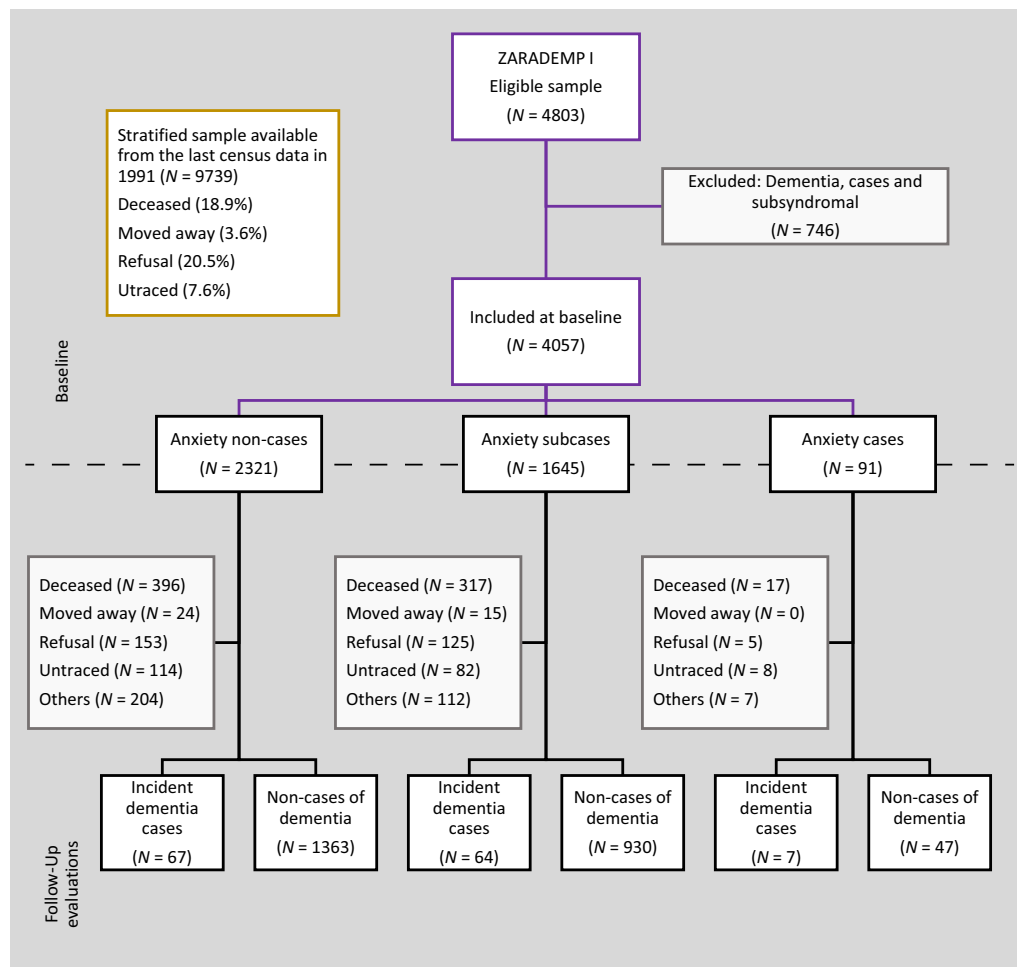


Fig. 1. Study flowchart. AGECAT, Automated Geriatric Examination for computer assisted taxonomy; ZARADEMP, Zaragoza Dementia and Depression Project.

Anxiety as a risk factor for dementia

Results

Figure 1 illustrates the flow diagram of the ZARADEMP Project. The refusal rate for initial examination was 20.5%, and 4803 individuals were ultimately interviewed at baseline in 1994. Wave II was completed in 1997, and wave III in 1999. Between the wave I baseline and wave III, 730 (17.9%) individuals died, and 849 (20.9%) were lost during follow-up, leaving an examined sample of 2479 (61.1%) for wave III follow-up.

Those lost during follow-up were on average 4.3 years older ($P < 0.001$) and more likely to be illiterate than those re-evaluated; the MMSE scores were also lower among those lost ($P < 0.001$). The lost and examined groups had a similar sex distribution. At baseline, 91 participants (2.2%) were diagnosed with anxiety, and 1645 (40.5%) were classified as subcases of anxiety.

The baseline characteristics according to anxiety status are displayed in Table 1. Compared with non-cases, subcases of anxiety were more likely to be female, illiterate, and to live alone; to perform worse cognitively, and to have depression, functional disabilities, and to be unhealthy with diabetes and vascular disease. Compared with non-cases, those who received anxiety diagnoses were more likely to be female, to live alone, to perform worse cognitively, to have depression and disabilities for instrumental ADLs, and to be unhealthy. Compared with subcases, cases of anxiety were more likely to be female, to have depression and disabilities for instrumental ADLs, and to be unhealthy.

The median follow-up time was 4.4 years (interquartile range: 3.0–4.9). At wave III, 138 (3.4%) participants were diagnosed as incident cases of dementia (Fig. 1). Seven out of the 91 cases with clinically significant anxiety followed up (amounting a total of 346 person-years follow-up) developed dementia.

Table 2 shows the risk of overall dementia in relation to the anxiety status. Compared with non-cases, both the proportion of incident cases and the incidence rate of dementia were higher among subcases, and particularly higher among cases of anxiety, the IRR being significantly higher among the latter (IRR = 2.77; $P = 0.010$).

The incidence rate of dementia was higher among cases of anxiety than in subcases, but this differences did not reach statistical significance (IRR = 1.98; $P = 0.075$).

Then, when the competing risk of mortality is taken into account in the dementia risk calculation, crude comparison of the CIF by anxiety

Table 1. Baseline characteristics according to anxiety status

	Anxiety non-cases (<i>N</i> = 2321)	Anxiety subcases (<i>N</i> = 1645)	Anxiety cases (<i>N</i> = 91)	<i>P</i>
Age (years)	Mean (SD) 72.0 (9.1)	Mean (SD) 72.2 (9.2)	Mean (SD) 72.3 (8.6)	0.538
MMSE	27.4 (2.6) <i>N</i> (%)	27.0 (2.4)* <i>N</i> (%)	26.4 (3.9)† <i>N</i> (%)	<0.001
Female sex	1063 (48.8%)	1096 (66.6%)*	70 (76.9%)†‡	<0.001
Education				0.001
Illiterate	186 (8.0%)	152 (9.2%)	10 (11.0%)	
Primary school	1688 (72.7%)	1263 (76.7%)	68 (74.7%)	
Secondary school or higher	447 (19.2%)	230 (13.9%)*	13 (14.3%)	
Civil status				0.065
Married/couple	1491 (64.4%)	981 (59.8%)	56 (61.5%)	
Divorced/separated	28 (1.2%)	28 (1.7%)	2 (2.2%)	
Widowed	586 (25.3%)	481 (29.3%)	27 (29.7%)	
Living alone	371 (16.0%)	306 (18.6%)*	24 (26.4%)†	0.007
Depression	68 (2.9%)	342 (20.8%)*	45 (49.5%)†‡	<0.001
Disability				<0.001
Instrumental ADLs	245 (10.6%)	241 (14.7%)*	26 (28.9%)†‡	<0.001
Basic ADLs	117 (5.1%)	155 (9.4%)*	5 (5.5%)	<0.001
Health status ('not good')	1084 (46.7%)	952 (58.0%)*	65 (71.4%)†‡	<0.001
Vascular risk factors				
Hypertension	1565 (67.5%)	1121 (68.3%)	61 (67.0%)	0.871
Diabetes	264 (11.4%)	223 (13.7%)*	14 (15.4%)	0.070
Vascular disease	236 (10.2%)	211 (12.8%)*	12 (13.2%)	0.030

Data are given as mean (standard deviation) or number (%). ADLs, activities of daily living; MMSE, Mini-Mental State Examination.

*Significant differences ($P < 0.05$) between 'anxiety subcases' and 'anxiety non-cases' in either t ($df = 3964$) test or χ^2 ($df = 1$) test.

†Significant differences ($P < 0.05$) between 'anxiety cases' and 'anxiety non-cases' in either t ($df = 2410$) test or χ^2 ($df = 1$) test.

‡Significant differences ($P < 0.05$) between 'anxiety cases' and 'anxiety subcases' in either t ($df = 1734$) test or χ^2 ($df = 1$) test.

status shows that in the 4.5-year follow-up, compared with the non-cases, the probability of developing dementia was higher in individuals with anxiety, particularly in the anxiety cases (Fig. 2). For example, for individuals aged 85 years, the probability (in percentage) of dementia in the non-cases group was 4.0% (95% confidence interval [CI]: 2.7%–5.7%), significantly lower than in both the subcases group (6.1%; 95% CI: 4.3%–8.5%) and the cases group (8.7%; 95% CI: 2.6%–19.6%).

Table 3 shows the results of the competing risk regression analysis of incident dementia associated with anxiety status. The univariate analysis revealed a significant association between anxiety cases at baseline and dementia risk, and this association persisted in the fully adjusted model

with the inclusion of all potential confounding factors (Subdistribution Hazard Ratio [SHR] = 2.7; $P = 0.019$). No significant association between sub-cases of anxiety at baseline and dementia risk was found in either model.

Discussion

This study shows that, compared with non-cases, clinically significant anxiety increases the risk of dementia almost three times, although the difference did not reach statistical significance in the anxiety subcases. While some, but not all, of the previous reports showing an association of anxiety with incident dementia (8), also controlled for depression, this is the first study in which a competing risk model was used (41). This is an advantage over traditional models (e.g., Kaplan–Meier and Cox regression), which do not take into account competing risks of death and may overestimate the risk of disease in the presence of high rates of mortality. This is particularly important in studies of the elderly (16). In support of this method, a secondary analysis in this study demonstrated that, according to the Kochar–Lam–Yip test (42), the risk of death was significantly higher than the risk of overall dementia ($P < 0.001$, data not shown). Moreover, in controlling for the effect of age at baseline in the risk of dementia, we, like Petkus et al. (11), used exact age as the time-scale, in contrast to previous studies using a time-on-study and including age as a covariate in the regression models (10, 12, 13). The exact age as time-scale is preferred for avoiding a bias on effect estimates in samples of older adults because age is strongly associated with some covariates (e.g., chronic diseases) (34). We have previously documented in this same sample that the dementia risk increases significantly with an individual’s age (43).

Most recent reports documenting an association between anxiety and all-cause dementia (8, 9,

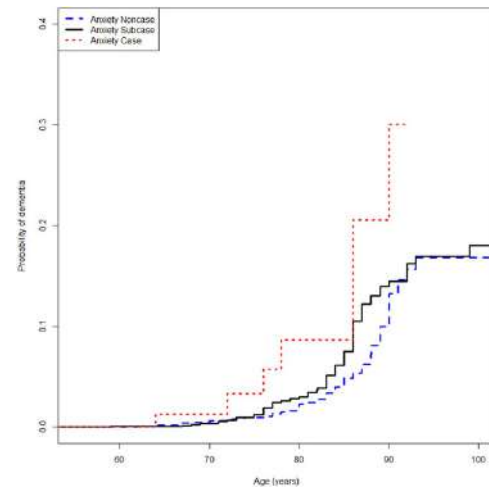


Fig. 2. Probability of incident dementia by anxiety status at baseline in the study sample.

11–13), such as the ones included in the systematic review and meta-analysis of Gulpers et al. (14), used questionnaires and scales in the assessment of anxiety. However, Therrien and Hunsley (15) concluded that, contrary to the GMS used in our study, most of these instruments lack sufficient psychometric evidence to warrant their use with older adults. Moreover, in contrast to those questionnaires documenting anxiety symptoms, the GMS-AGECAT we have used has been shown to detect in the community the ‘cases’ considered to require clinical intervention (31, 32). De Bruijn et al. did use DSM-IV criteria to assess anxiety (10), but reported that neither anxiety disorder nor anxiety symptoms were associated with an increased risk of dementia. Nonetheless, they did not control for the competing risk of death and considered that the ‘generalizability of results to other populations was limited’ because of the special characteristics of their sample.

Table 2. Incident cases and incidence rates of overall dementia according to anxiety status at baseline

	Cases, <i>n</i> (%)	Person-years	Incidence Rate (95% CI)	IRR (95%CI)*	<i>P</i>
Anxiety status at baseline					
Non-cases (<i>n</i> = 2321)	67 (2.9%)	9199.96	7.28 (5.73–9.25)		
Subcases (<i>n</i> = 1645)	64 (3.9%)	6467.61	9.90 (7.75–12.64)	1.36 (0.96–1.91)	0.079
Cases (<i>n</i> = 91)	7 (7.7%)	346.47	20.20 (9.63–42.38)	2.77 (1.27–6.04)	0.010

CI, Confidence Interval; IRR, Incidence Rate Ratio; ZARADEMP, Zaragoza Dementia and Depression Project (at 4.5-year follow-up). Bold entries indicate statistically significant values.

*Reported IRR of general dementia are related to non-case of anxiety; 95% confidence intervals are shown for both incidence rate and IRR; *P* values related to IRR were from the *z* test.

Anxiety as a risk factor for dementia

Table 3. Risk of overall dementia for Fine and Gray models according to anxiety status at baseline

	Gender-adjusted model		Multivariate model	
	SHR (95% CI)*	P	SHR (95% CI)*	P
Anxiety status at baseline				
Non-cases	1	—	1	—
Subcases	1.21 (0.86–1.70)	0.270	1.32 (0.91–1.89)	0.140
Cases	2.51 (1.16–5.45)	0.020	2.74 (1.18–6.35)	0.019

SHR, Subdistribution Hazard ratio. Bold entries mean the SHR is statistically significant.

*Reported SHR of dementia is related to non-cases, CIs and P values related to SHR were from “normal approximation” of Wald χ^2 test with 1 df. Gender-adjusted Model included anxiety status and sex. Multivariate Model included terms for gender-adjusted model plus sociodemographic characteristics (educational level, marital status and living alone), medical risk factors (vascular disease, hypertension and diabetes), health status, depression and cognitive status at baseline (MMSE score). Both models used age as time-scale.

It might be argued that the association found between anxiety and incident cases of dementia is the effect of preclinical disease (i.e., reverse causation) or prodromal changes rather than a risk factor for dementia (14, 44). Nevertheless, our findings support the notion of increased risk, because contrary to studies such as de Bruijn et al. (10), Petkus et al. (11), and Acosta et al. (13), we excluded at baseline all subcases of dementia (AGECAT criteria) to minimize the possibility of including in the cohort individuals with mild cognitive deficits. Moreover, only cases of anxiety and not subcases in our study were associated with incident dementia. If anxiety was prodromic (45), it would be expected that anxiety subcases would also develop dementia in a 4.5-year period. Additionally, in trying to infer causation, we considered that at least some of the anxiety might relate to early perceived memory difficulties. Therefore, in a post hoc analysis we introduced in the multivariate models the question of subjective memory impairment (GMS criteria), but the results were not substantially altered (anxiety case, SHR = 2.45, $P = 0.045$; anxiety subcase, SHR = 1.26, non-significant).

Several hypotheses may explain the increased risk of dementia associated with anxiety disorder. First, anxiety might promote negative neuroplasticity, as suggested by Vance et al. (46), therefore decreasing ‘cognitive reserve’. Second, anxiety may induce an accelerated aging across multiple biological processes, as suggested in a recent review (47). Third, there is growing evidence in the literature for the role of central nervous system inflammation in the pathology of the most common dementia in the community, Alzheimer Disease (48), and inflammatory changes have also been shown to be associated

with anxiety (49). Therefore, the possibility that these inflammatory changes negatively influence the pathologic processes of Alzheimer Disease should also be considered.

Our study has other strengths, such as the use of a representative population sample, including institutionalized individuals (50). Moreover, we have used instruments validated within the study. The agreement between psychiatrists and AGE-CAT in making diagnostic decisions was high in several studies and different populations (22, 51) and, we controlled for depression, in view of its frequent association with anxiety in the community (52).

Some limitations must be noted, such as the significant attrition from sampling to enrollment. However, the attrition rate was expected by design (17) and we previously argued that our investigation is comparable to several other two-stage epidemiologic studies (17). While we previously documented that the screening method used to detect dementia is particularly sensitive in this population (20), some ‘true’ cases may have been missed. Because we do not know if the association between anxiety and subsequent discovery of cases is the same for these persons as the association of anxiety with true incident dementia, this limitation is unavoidable. Moreover, the agreement on diagnosis of dementia between panel assessment and hospital diagnosis for cases was satisfactory, but we have no data on agreement for non-cases. It is also apparent that some individuals with incident dementia may have died before they could be examined at follow-up, and therefore we do not know their anxiety status at baseline. In view of reports documenting an increased mortality among the elderly with anxiety (53), it might be expected that death would preclude the development of dementia in a higher proportion of the anxiety cases than in the non-cases. Had this not happened, there would be more incident cases of dementia among the anxiety cases. In such circumstances, the conclusions of this study would be reinforced. Lastly, this study, similar to the studies reviewed in this report, did not control for the use of benzodiazepines, antidepressants, or other psychotropic medications, which some studies have associated with a higher risk of dementia (54–56).

In conclusion, clinically significant anxiety increased the risk of dementia in these study subjects, even when considering mortality in the competing risks model and including depression among the confounding factors to control. These findings may stimulate additional studies of the effect of treating anxiety to decrease the risk of dementia.

Acknowledgements

The authors acknowledge the contribution of the lay interviewers, senior medical students, and members of the ZARADEMP Workgroup who participated in the study.

Funding

Supported by Grants from the Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, Madrid, Spain (grants 94/1562, 97/1321E, 98/0103, 01/0255, 03/0815, 06/0617, G03/128) and from the Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) of the European Union and Gobierno de Aragón (grant B15_17R).

Declaration of interests

We declare that C. De-la-Cámara received financial support to attend scientific meetings from Janssen-Cilag, Almirall, Eli Lilly, Lundbeck, Rovi, Esteve, Novartis, and AstraZeneca. Dr. P. Gracia-García received Grant support from Janssen, AstraZeneca, and the Ilustre Colegio de Médicos de Zaragoza; she has received Honorarium from AstraZeneca and Lilly; and she has received travel support from Lilly, Almirall, Lundbeck, Rovi, Pfizer, and Janssen. J.M. None of these activities was related to the current project. The remaining authors have no declaration of interests.

References

1. World Health Organization. Dementia: a public health priority. Geneva: World Health Organization; 2012. Available at: http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/ [accessed 7 January 2018].
2. Wu YT, BEISER AS, BRETHER MMB et al. The changing prevalence and incidence of dementia over time – current evidence. *Nat Rev Neurol* 2017;**13**:327–339.
3. BAUMGART M, SNYDER HM, CARRILLO MC, FAZIO S, KIM H, JOHNS H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: a population-based perspective. *Alzheimers Dement* 2015;**11**:718–726.
4. PRINCE M, JACKSON J, editors. World Alzheimer Report 2014. London: Alzheimer's Disease International; 2014. Available at: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2014.pdf> [accessed 7 January 2018]
5. DINIZ BS, BUTTERS MA, ALBERT SM, DEW MA, REYNOLDS CF 3rd. 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**:329–335.
6. CHERBUIN N, KIM S, ANSTEY KJ. Dementia risk estimates associated with measures of depression: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015;**5**:e008853.
7. SINGH-MANOUX A, DUGRAVOT A, FOURNIER A et al. Trajectories of depressive symptoms before diagnosis of dementia: a 28-year follow-up study. *JAMA Psychiatry* 2017;**74**:712–718.
8. GALLACHER J, BAYER A, FISH M et al. Does anxiety affect risk of dementia? Findings from the Caerphilly Prospective Study. *Psychosom Med* 2009;**7**:659–666.
9. BURTON C, CAMPBELL P, JORDAN K, STRAUSS V, MALLIN C. The association of anxiety and depression with future dementia diagnosis: a case-control study in primary care. *Fam Pract* 2013;**30**:25–30.
10. de BRUIJN RF, DIREK N, MIRZA SS et al. Anxiety is not associated with the risk of dementia or cognitive decline: The Rotterdam Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014;**22**:1382–1390.
11. PETKUS AJ, REYNOLDS CA, WETHERELL JL, KREMEN WS, PEDERSEN NL, GATZ M. Anxiety is associated with increased risk of dementia in older Swedish twins. *Alzheimers Dement* 2016;**12**:399–406.
12. KASSEM AM, GANGULI M, YAFFE K et al. Anxiety symptoms and risk of dementia and mild cognitive impairment in the oldest old women. *Aging Ment Health* 2018;**22**:474–482.
13. ACOSTA I, BORGES G, AGUIRRE-HERNANDEZ R, SOSA AL, PRINCE M; 10/66 Dementia Research Group. Neuropsychiatric symptoms as risk factors of dementia in a Mexican population: a 10/66 Dementia Research Group study. *Alzheimers Dement* 2018;**14**:271–279.
14. GULPERS B, RAMAKERS I, HAMEL R, KÖHLER S, OUDE VOSHAAR R, VERHEY F. Anxiety as a predictor for cognitive decline and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2016;**24**:823–842.
15. THERRIEN Z, HUNSLEY J. Assessment of anxiety in older adults: a systematic review of commonly used measures. *Aging Ment Health* 2012;**16**:1–16.
16. BERRY SD, NGO L, SAMELSON EJ, KIEL DP. Competing risk of death: an important consideration in studies of older adults. *J Am Geriatr Soc* 2010;**58**:783–787.
17. LOBO A, SAZ P, MARCOS G 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**:40–54.
18. 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**:189–198.
19. LOBO A, SAZ P, MARCOS G et al. Revalidation and standardization of the cognition mini-exam (first Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the general geriatric population. *Med Clin (Barc)* 1999;**112**:767–774.
20. 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**:497–506.
21. DEWEY ME, COPELAND JRM, LOBO A, SAZ P, DIA JL. Computerized diagnosis from a standardized history schedule: a preliminary communication about the organic section of the HAS-AGECAT system. *Int J Geriatr Psychiatry* 1992;**7**:443–446.
22. COPELAND JRM, DEWEY ME, GRIFFITHS-JONES HM. A computerized psychiatric diagnosis system and case nomenclature for elderly subjects: GMS and AGE-CAT. *Psychol Med* 1986;**16**:89–99.
23. DEWEY ME, COPELAND JRM. Diagnosis of dementia from the history and aetiology schedule. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;**16**:912–917.
24. 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* 1963;**185**:914–919.
25. ALVAREZ SOLAR M, DE ALAIZ ROJO A, BRUN GURPEGUI E et al. Functional capacity of patients over 65 according to the Katz index. Reliability of the method. *Aten Primaria* 1992;**10**:812–8816.
26. LAWTON MP, BRODY EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;**9**:179–186.

27. TÁRRAGA L. Evaluación del deterioro cognitivo y funcional de la demencia. Escalas de mayor interés en la Atención Primaria. In: BOADA M, TÁRRAGA L, editors. *El Médico Ante la Demencia y su Entorno, Módulo 1*. Barcelona: Bayer SA; 1995.
28. LAUNER LJ. European studies on the incidence of dementing diseases. EURODEM Incidence Conferences. Bordeaux, France, 1989 and Cambridge, UK, 1990. *Neuroepidemiology* 1992;11:1–122.
29. HACHINSKI VC, LASSEN NA, MARSHALL J. Multi-infarct dementia a cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974;304:207–209.
30. KVAAL K, McDougall FA, BRAYNE C, MATTHEWS FE, DEWEY ME. Co-occurrence of anxiety and depressive disorders in a community sample of older people: results from the MRC CFAS (Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study). *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:229–237.
31. PRINA AM, FERRI CP, GUERRA M, BRAYNE C, PRINCE M. Prevalence of anxiety and its correlates among older adults in Latin America, India and China: cross-cultural study. *Br J Psychiatry* 2011;199:485–491.
32. COPELAND JRM, BEEKMAN ATF, BRAAM AW et al. Depression among older people in Europe: the EURO-DEP studies. *World Psychiatry* 2004;3:45–49.
33. SCHAUB RT, LINDEN M, COPELAND JR. A comparison of GMS-A/AGECAT, DSM-III-R for dementia and depression, including subthreshold depression (SD)—results from the Berlin Aging Study (BASE). *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:109–117.
34. THIÉBAUT ACM, BÉNICHOU J. Choice of time-scale in Cox's model analysis of epidemiologic cohort data: a simulation study. *Stat Med* 2004;23:3803–3820.
35. SCRUCCLA L, SANTUCCI A, AVERSA F. Competing risk analysis using R: an easy guide for clinicians. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:381–387.
36. FINE JP, GRAY RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94:496–509.
37. PINTILIE M. *Competing risks: a practical perspective*. Chichester: Wiley; 2006.
38. PUTTER H, FIOCCO M, GESKUS RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med* 2007;26:2389–2430.
39. GRAY RJ. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat* 1988;16:1141–1154.
40. SCHEIKE TH, ZHANG MJ. Flexible competing risks regression modeling and goodness-of-fit. *Lifetime Data Anal* 2008;14:464–483.
41. GOOLEY TA, LEISENRING W, CROWLEY J, STORER BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med* 1999;18:695–706.
42. KOCHAR SC, LAM KF, YIP PS. Generalized supremum tests for the equality of cause specific hazard rates. *Lifetime Data Anal* 2002;8:277–288.
43. LOBO A, LÓPEZ-ANTON R, SANTABÁRBARA J et al. Incidence and lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease in a southern European population. *Acta Psychiatr Scand* 2011;124:372–383.
44. DONOVAN NJ, LOCASCIO JJ, MARSHALL GA et al. Longitudinal association of amyloid beta and anxious-depressive symptoms in cognitively normal older adults. *Am J Psychiatry* 2018;175:530–537.
45. FORSELL Y, JORM AF, WINBLAD B. Variation in psychiatric and behavioural symptoms at different stages of dementia: data from physicians' examinations and informants' reports. *Dementia* 1993;4:282–286.
46. VANCE DE, ROBERSON AJ, MCGUINNESS TM, FAZELI PL. How neuroplasticity and cognitive reserve protect cognitive functioning. *J Psychosoc Nurs Ment Heal Serv* 2010;48:23–30.
47. PERNA G, IANNONE G, ALCIATI A, CALDIROLA D. Are anxiety disorders associated with accelerated aging? A focus on neuroprogression *Neural Plast* 2016;2016:8457612.
48. CUELLO AC. Early and late CNS inflammation in Alzheimer's disease: two extremes of a continuum? *Trends Pharmacol Sci* 2017;38:956–966.
49. SALIM S, CHUGH G, ASGHAR M. Inflammation in anxiety. *Adv Protein Chem Struct Biol* 2012;88:1–25.
50. KELFVE S, THORSLUND M, LENNARTSSON C. Sampling and non-response bias on health-outcomes in surveys of the oldest old. *Eur J Ageing* 2013;10:237–245.
51. COPELAND JR, PRINCE M, WILSON KCM, DEWEY ME, PAYNE J, GURLAND B. The Geriatric Mental State Examination in the 21st century. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:729–732.
52. BRAAM AW, COPELAND JR, DELESPAUL PA et al. Depression, subthreshold depression and comorbid anxiety symptoms in older Europeans: results from the EURODEP concerted action. *J Affect Disord* 2014;155:266–272.
53. MILOYAN B, BULLEY A, BANDEEN-ROCHE K, EATON WW, GONÇALVES-BRADLEY DC. Anxiety disorders and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016;51:1467–1475.
54. GRAY SL, DUBLIN S, YU O et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ* 2016;2:i90.
55. MORAROS J, NWANKWO C, PATTEN SB, MOUSSEAU DD. The association of antidepressant drug usage with cognitive impairment or dementia, including Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety* 2017;34:217–226.
56. MAWANDA F, WALLACE RB, MCCOY K, ABRAMS TE. PTSD, psychotropic medication use, and the risk of dementia among US veterans: a retrospective cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:1043–1050.

6.3 ANSIEDAD CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA Y RIESGO DE DEMENCIA TIPO ALZHEIMER EN ANCIANOS EN LA COMUNIDAD: SEGUIMIENTO DE 4,5 AÑOS.

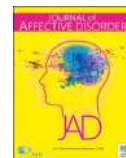
Journal of Affective Disorders 250 (2019) 16–20



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Affective Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jad



Short communication

Clinically relevant anxiety and risk of Alzheimer's disease in an elderly community sample: 4.5 years of follow-up.



J. Santabábara^{a,b,c}, B. Villagrasa^d, R. López-Antón^{e,*}, B. Olaya^{c,f,g}, J. Bueno-Notivol^{a,h}, C. de la Cámara^{c,d,h,i}, P. Gracia-García^{c,h,i}, E. Lobo^{a,b,c}, A. Lobo^{b,c,i}

^a Department of Preventive Medicine and Public Health, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain

^b Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, Spain

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Ministry of Science and Innovation, Madrid, Spain

^d Psychiatry Service, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain

^e Department of Psychology and Sociology, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain

^f Research, Innovation and Teaching Unit, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Spain

^g Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Sant Boi de Llobregat, Spain

^h Psychiatry Service, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain

ⁱ Department of Medicine and Psychiatry, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain

ARTICLE INFO

KEYWORDS:

Anxiety
Alzheimer disease
Risk factor
ZARADEMP
Community study

ABSTRACT

Objectives: To investigate whether clinically relevant anxiety increased the risk for developing Alzheimer's disease (AD) while controlling for the presence of depression and other confounders; and to report the population attributable fraction (PAF) associated with anxiety disorder.

Method: We used data from the longitudinal, community-based Zaragoza Dementia and Depression (ZARADEMP) study. A random sample of 4057 dementia-free community dwellers aged ≥ 55 years were followed for 4.5 years. The Geriatric Mental State-Automated Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy package was used for the diagnosis of clinically significant cases and subcases of anxiety; and AD was diagnosed by a panel of research psychiatrists according to DSM-IV criteria. Multivariate survival analysis with competing risk regression model was performed.

Results: We observed a significant association between anxiety cases at baseline and AD risk in the univariate analysis that persisted in the fully adjusted model (SHR: 3.90; 95% CI: 1.59–9.60; $p = 0.003$), with a PAF for AD of 6.11% (95% CI: 1.30%–16.17%). No significant association between 'subcases' of anxiety at baseline and AD risk was found.

Limitations: Data on apolipoprotein E were not available. The hospital-based diagnosis was not completed in all cases of dementia.

Conclusion: Late-life, clinically significant anxiety (but not subclinical anxiety) seems to increase the risk of AD, independently of the effect of several confounders, including depression. Taking into account the high prevalence of anxiety among the elderly, future studies are warranted to determine potential risk reduction of AD.

1. Introduction

The analysis of risk reduction of dementia and its most frequent type, Alzheimer disease (AD), has been put at stake in a report (Wortmann, 2015) which includes classical modifiable risk factors (lifestyle and cardiovascular factors) but also psychological factors such as depression and anxiety. While the association of depression and AD has been extensively investigated in the last years (Cherbuin et al., 2015), the study of the link between anxiety and AD has only started to be on the spotlight. A recent meta-analysis (Becker et al., 2018) reports that subjects presenting with

anxiety have a 53% higher risk for AD, thus postulating anxiety as a potential risk factor for AD. However, the majority of measures used to identify cases of anxiety in the articles included in this meta-analysis have been considered to lack sufficient evidence to warrant their use with older individuals (Therrien and Hunsley, 2012).

Since we have shown that clinically relevant anxiety increases the risk of overall dementia (Santabábara et al., 2018), we now hypothesize that it also is associated with increased AD risk. A second objective was to report the population-attributable fraction (PAF) of AD due to anxiety disorder.

* Corresponding author at: Universidad de Zaragoza, Departamento de Psicología y Sociología, Calle Doctor Cerrada 1-5, 50009 Zaragoza, Spain.
E-mail address: rlanton@unizar.es (R. López-Antón).

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.02.050>

Received 11 December 2018; Received in revised form 4 February 2019; Accepted 17 February 2019

Available online 19 February 2019

0165-0327/© 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

2. Method

2.1. Sample and procedure

We used data from the Zaragoza Dementia and Depression (ZARAD-EMP) project, a longitudinal, population-based study intended to document the incidence and risk factors of somatic and psychiatric diseases in adults aged ≥ 55 years (Lobo et al., 2005). The sample was drawn from Spanish official census lists, included institutionalized individuals and was stratified with proportional allocation by age and sex. Refusal rate was 20.5%, and 4803 individuals finally participated at baseline (starting in 1994). A two-phase, screening procedure was implemented in the baseline (Wave I) and in the two follow-up waves (Waves II and III) completed for this study. Validated, Spanish versions of international instruments were used for the assessment: the Mini-Mental Status Examination (MMSE); the Geriatric Mental State-B (GMS-B); the Automated Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy (AGECAT) (Copeland et al., 1986); the History and Aetiology Schedule (HAS) (medical and psychiatric history data); the Katz's Index for basic activities of daily living (bADLs) and the Lawton and Brody scale for instrumental activities (iADLs); and the European Studies of Dementia (EURODEM) Risk Factors Questionnaire (for medical conditions). A more detailed account of the methods has been reported previously (Lobo et al., 2011; Santabábara et al., 2018).

The Ethics Committee of the University of Zaragoza and the Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) approved the study, according to Spanish Law, and principles of written informed consent, privacy, and confidentiality have been maintained throughout the Project.

2.2. Alzheimer's disease assessment and diagnosis

At the end of the baseline assessment, identified cases of dementia and subcases of dementia (GMS-criteria) were excluded for the follow-up waves (II and III). Incident dementia (including subtypes) was initially diagnosed at follow-up by a psychiatrist and the final AD DSM-IV diagnosis was made by consensus that required agreement of at least three psychiatrists in a four-member panel. The validity of this diagnostic process has also been shown (Lobo et al., 1995). To document the accuracy of the panel, some detected cases were invited to a hospital diagnostic work-up, and NINCDS-ADRDA criteria were applied to diagnose AD. Agreement on the diagnosis of dementia and type of dementia was reached in 95.8% and 87.5% of the cases, respectively.

2.3. Anxiety assessment and diagnosis

Anxiety diagnosis was based on the GMS-AGECAT. This diagnostic approach has been shown to be valid in community samples, and participants with AGECAT confidence levels ≥ 3 in the 0–5 scale are considered to be likely 'cases' of clinically significant anxiety requiring clinical intervention (Copeland et al., 2004). The diagnosis of sub-syndromal anxiety ('subcase', confidence levels 1 and 2) implies that the clinical symptoms are not severe enough to require an intervention.

2.4. Covariates

The following covariates were used: socio-demographic characteristics (age, sex, educational level, marital status and living alone), medical risk factors (vascular disease, hypertension and diabetes), health status, cognitive status and clinically significant depression. (Santabábara et al., 2018)

2.5. Statistical analysis

We used the Fine and Gray multivariate regression model to calculate the risk of participants for experiencing AD, taking into account the competing event (death) as time progressed and with age as time-scale with delayed entry (Thiébaud and Bénichou, 2004).

We estimated the population-attributable fraction (PAF) for AD which might be related to anxiety status and the 95% CI. The PAF tries to estimate the proportion of AD risk that would be avoided if the condition (anxiety) could be prevented, assuming a causal effect and unbiased estimates.

Statistical analyses were conducted using R software (<http://www.r-project.org>).

3. Results

Supplementary Fig. 1 illustrates the flow diagram of the ZARADEMP Project. The refusal rate was 20.5%, and 4803 individuals were ultimately interviewed at baseline (ZARADEMP I). Subjects with dementia and subcases of dementia (n = 746) were excluded from the two follow-up evaluations (ZARADEMP II and ZARADEMP III). Then, our final sample included 4057 participants without any type of dementia for the 4.5-years follow-up period (median 4.4 years; interquartile range: 3.0–4.9 years).

Baseline characteristics according to anxiety status have been described elsewhere (Santabábara et al., 2018). In brief, compared with subcases and non-cases, cases of anxiety were more likely to be female, to report bad health status, and to have depression and disabilities for instrumental ADLs.

Table 1 shows initial demographic characteristics according to AD incidence status. The incident AD group was significantly older, more likely to be female, illiterate, widowed, to perform worse cognitively and to have anxiety and functional disabilities. During the 4.5 years follow-up period, 730 (17.9%) individuals died and 849 (20.9%) were lost (Supplementary Fig. 1). Those lost during follow-up were on average 4.3 years older (p < 0.001) and more likely to be illiterate than those re-evaluated; the MMSE scores were also lower among those lost (p < 0.001).

The proportion of incident cases of AD increased according to the severity of the anxiety status (Table 2): 1.8% for non-cases, 2.3% for subcases and 6.6% for cases (p for trend = 0.038). Table 2 also shows the results of the competing risk regression analysis of AD incidence associated with anxiety status at baseline. The risk of AD was almost 4-

Table 1
Baseline characteristics according to incident AD status.

	No AD (N = 3968)	Incident AD (N = 87)	p-value
Age (years)	72.83 (9.03)	83.72 (7.13)	<0.001
Female sex	2168 (54.6%)	61 (70.1%)	0.004
Education			
Primary school	2960 (75.2%)	59 (67.8%)	<0.001
High school or higher	681 (17.3%)	9 (10.3%)	
Civil status			
Married/in couple	2501 (63.2%)	27 (31.0%)	<0.001
Divorced/separated	57 (1.4%)	1 (1.1%)	
Widowed	1037 (26.2%)	57 (65.5%)	
Living alone	689 (17.4%)	12 (13.8%)	0.385
MMSE	27.27 (2.52)	24.46 (2.47)	<0.001
Anxiety			
Subcase	1607 (40.5%)	38 (43.7%)	0.008
Case	85 (2.1%)	6 (6.9%)	
Depression	442 (11.1%)	13 (14.9%)	0.265
Disability			
Instrumental ADLs	479 (12.1%)	33 (37.9%)	<0.001
Basic ADLs	263 (6.6%)	14 (16.1%)	0.001
Health status ('not good')	2052 (51.7%)	49 (57.0%)	0.336
Vascular risk factors			
Hypertension	2692 (67.9%)	55 (63.2%)	0.354
Diabetes	491 (12.5%)	10 (11.6%)	0.814
Vascular disease	449 (11.3%)	10 (11.5%)	0.959

Notes: Data are given as mean (standard deviation) or number (%). p values were from "normal approximation" of t-test with 4053 df and Wald χ^2 test with 1 df (or 2 df for anxiety). ADLs = activities of daily living; MMSE = Mini-Mental State Examination.

Table 2
Anxiety status and risk of AD.

Anxiety status at baseline	No. (%) of AD incident cases	Univariate Model SHR (95% CI) ^a	p-value	Multivariate Model SHR (95% CI) ^a	p-value
Noncase (n = 2321)	43 (1.8)	1	—	1	—
Subcase (n = 1645)	38 (2.3)	1.07 (0.70–1.64)	0.760	1.19 (0.75–1.88)	0.460
Case (n = 91)	6 (6.6)	3.20 (1.39–7.40)	0.006	3.90 (1.59–9.60)	0.003

Notes: SHR: Subdistribution Hazard Ratio. Bold entries mean the SHR is statistically significant.

^a Reported SHR of AD is related to noncases, CIs and p values related to SHR were from “normal approximation” of Wald χ^2 test with 1 df. Univariate Model include anxiety status and sex. Multivariate Model included terms from Model 1 plus sociodemographic characteristics (educational level, marital status, and living alone), medical risk factors (vascular disease, hypertension, and diabetes), health status, depression and cognitive status at baseline (MMSE).

fold higher in anxiety cases compared with noncases when all potential confounding factors were controlled (HR: 3.90; 95% CI: 1.59–9.60). No significant association between ‘subcases’ of anxiety at baseline and AD risk was found in either model.

We estimated that the proportion of the population with anxiety was 2.24%. This yields a PAF for AD of 6.11% (95% CI: 1.30% – 16.17%).

4. Discussion

Our findings in a sample of community-dwelling adults aged ≥ 55 years showed that, compared with subjects without anxiety, the incidence rate of AD during a period of 4.5-years was 3.9-fold higher among individuals with clinically relevant anxiety, after adjusting for several covariates, including depression. By contrast, this association was not found for subjects with subthreshold anxiety. The PAF documented in this study suggests the possible contribution of anxiety in a considerable proportion of cases (6.1%) to the development of AD in the entire population (Porta, 2008). To our knowledge, this is the first study addressing the effect of clinically relevant anxiety on the risk of AD.

Our results agree with recent meta-analysis indicating a positive and significant association between anxiety and AD in older adults (Becker et al., 2018). However, the magnitude of effect found in our sample was higher, suggesting the importance of using clinical criteria for anxiety. De Bruijn et al. (2014) did not find a significant association with AD neither in clinical anxiety (according to DSM criteria) nor in anxiety symptoms in a large community sample of older adults despite controlling for the confounding effect of APOE-4; however, they did not adjust for the competing risk of death which might explain the discrepancies between both studies.

Similar to depression, there is still debate on whether anxiety is a risk factor for AD or it is an early sign of an underlying neurodegenerative process. A recent systematic review (Gimson et al., 2018) reports a positive association between anxiety and risk of dementia over a mean interval of at least 10 years, suggesting that anxiety at midlife is associated with dementia and thus supporting the idea that anxiety is a risk factor rather than a prodromal state. While our follow-up period was only 4.5 years, our findings also support the notion of increased risk as opposed to prodromal feature, for several reasons. First, to minimize the possibility of including in the cohort individuals with mild or very mild cognitive deficit, we excluded at baseline all “subcases” of cognitive impairment or dementia (AGECAT criteria). Second, cognitive status at baseline was controlled in the analysis. Third, it might be argued that individuals with subclinical anxiety were in fact incipient, prodromal cases of AD (Forsell et al., 1993). However, only clinically significant anxiety, but not subclinical anxiety, was associated with AD. If anxiety was prodromic, it would be expected that anxiety subcases would also develop dementia in a 4.5-year period.

Some conjectures may help to explain the increased risk of AD associated with anxiety disorder. Anxiety during lifetime can compromise neuroplasticity and reduce cognitive reserve (Vance et al., 2010). In addition, anxiety could share etiological underlying mechanisms with

AD. Some studies (Salim et al., 2012) postulate anxiety as a behavioural consequence of inflammation and oxidative damage to the central nervous system (CNS). Similarly, there is growing evidence for the role of CNS inflammation in the continuum of the AD pathology (Cuello, 2017), which starts at very early stages, most likely before amyloid plaques are formed. Moreover, recent studies suggest a bi-directional association between amyloid- β (A β) and anxiety. High anxiety levels in A β ++ individuals have been found to be associated with faster cognitive decline (Pietrzak et al., 2015), and higher amyloid beta burden to be associated with increasing anxious-depressive symptoms over time in cognitively normal older individuals (Donovan et al., 2018).

Our results also suggest that the association between anxiety in older adults and AD is independent from several confounders, including education, cognitive status, medical conditions and particularly depression. Depression has been consistently associated with increased risk for AD (Gracia-García et al., 2015). Thus, our findings would support the idea that anxiety is acting on the brain through pathways different than depression. This warrants future research.

Our study had several strengths, including a representative population sample, containing institutionalized individuals, a longitudinal design, the use of high sensitivity and specificity of case finding with validated instruments, the use of age as timescale, and the inclusion of actual mortality data in the Fine and Gray model to study anxiety as a risk factor for AD. Furthermore, this was the first investigation using a competing risk model to study anxiety as a risk factor for AD, which estimates risk more accurately than traditional models (e.g., Kaplan-Meier and Cox regression) (Berry et al., 2010).

5. Limitations

Among the limitations, we should mention the small number of subjects with clinically significant anxiety that developed AD, the absence of data on apolipoprotein E, and the fact that the hospital-based diagnosis was not completed in all cases of dementia. Furthermore, we did not control for family history of AD, excessive alcohol intake, smoking and the use of psychotropic medication. Medications with positive effect on anxiety symptoms could influence the results in several ways. Moreover, some studies have associated the use of psychotropic medication with a higher risk of dementia (Shash et al., 2016), but other authors (Burke et al., 2017) argue that anxiolytics might neutralize the hazard of development AD associated with anxiety. The lost individuals in the sample were older and with lower MMSE scores, being theoretically at a higher risk of developing AD. However, we trust this has not influenced importantly the results. It is apparent that some individuals with incident AD may have been lost before they could be examined at follow-up, and therefore we do not know their anxiety status at baseline. The main reason for losses in this study has been the mortality, and could also be related to the low MMSE and associated disability. Previous reports have documented in older individuals the association of anxiety with cognitive decline (Gulpers et al., 2019), disability (Kang et al., 2017) and also with an increased mortality (Miloyan et al., 2016). Therefore, it might be expected that the onset of severe cognitive decline and probably AD, or the mortality would occur in a higher proportion of

the anxiety cases than in the non-cases. Had these losses not happened, there would be more incident cases of AD among the anxiety cases. In such circumstances, the conclusions of this study would be reinforced. Finally, age at baseline was not included in the analysis as a covariate. However, we used a different approach, with age as timescale to avoid biased estimates (Thiébaud and Bénichou, 2004).

6. Conclusion

In conclusion, clinically significant anxiety, but not sub-clinical anxiety, was associated with AD risk in these study subjects, even after controlling for confounding factors. Although causal relations cannot be established with certainty, this finding may stimulate studies about the possibility of intervening on anxiety to prevent or delay the development of AD. Future research is also needed to understand mechanisms involved in the association of anxiety and AD risk.

Author contributions

Javier Santabàrbara participated in the study conceptualization and design, in the interpretation of data, drafting and revising critically the article for important intellectual content.

Beatriz Villagrasa participated in the study conceptualization and design, data acquisition, analysis and interpretation of data and drafting the article.

Raul López-Antón participated in the study conceptualization and design, in the interpretation of data, drafting and revising critically the article for important intellectual content.

Beatriz Olaya participated in the interpretation of data and revising critically the article for important intellectual content.

Javier Bueno-Notivol participated in the data acquisition, interpretation of data and revising critically the article for important intellectual content.

Concepción de la Cámara participated in the data acquisition, interpretation of data and revising critically the article for important intellectual content.

Patricia Gracia-García participated in the, data acquisition interpretation of data and revising critically the article for important intellectual content

Elena Lobo participated in the interpretation of data and revising critically the article for important intellectual content

Antonio Lobo participated in the supervision, project administration, founding acquisition, interpretation of data and revising critically the article for important intellectual content.

Conflict of interest

We declare that C. De-la-Cámara has received financial support to attend scientific meetings from Janssen-Cilag, Almirall, Eli Lilly, Lundbeck, Rovi, Esteve, Novartis and AstraZeneca. Dr. P. Gracia-García has received Grant support from Janssen, AstraZeneca and the Ilustre Colegio de Médicos de Zaragoza; she has received Honorarium from AstraZeneca and Lilly; and she has received travel support from Lilly, Almirall, Lundbeck, Rovi, Pfizer and Janssen-Cilag. None of these activities is related to the current project. For the remaining authors none were declared.

Funding / support

Supported by Grants from the Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, Madrid, Spain (grants 94/1562, 97/1321E, 98/0103, 01/0255, 03/0815, 06/0617, G03/128). BO's work is supported by the PERIS program 2016–2020 "Ajuts per a la Incorporació de Científics i Tecnòlegs" (grant number SLT006/17/00066), with the support of the Health Department from the Generalitat de Catalunya.

Acknowledgments

The authors acknowledge the contribution of the lay interviewers, senior medical students, and members of the ZARADEMP Workgroup who participated in the study.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.jad.2019.02.050](https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.02.050).

References

- Becker, E., Orellana Rios, C., Lahmann, C., Rücker, G., Bauer, J., Boeker, M., 2018. Anxiety as a risk factor of Alzheimer's disease and vascular dementia. *B. J. Psychiatry* 213 (5), 654–660. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.173>.
- Berry, S.D., Ngo, L., Samelson, E.J., Kiel, D.P., 2010. Competing risk of death: an important consideration in studies of older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 58 (4), 783–787. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02767>.
- Burke, S.L., O'Driscoll, J., Alcide, A., Li, T., 2017. Moderating risk of Alzheimer's disease through the use of anxiolytic agents. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 32 (12), 1312–1321. <https://doi.org/10.1002/gps.4614>.
- Cherbuin, N., Kim, S., Anstey, K.J., 2015. Dementia risk estimates associated with measures of depression: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 5 (12), e008853. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008853>.
- Copeland, J.R., Dewey, M.E., Griffiths-Jones, H.M., 1986. A computerized psychiatric diagnostic system and case nomenclature for elderly subjects: GMS and AGE-CAT. *Psychol. Med.* 16 (1), 89–99.
- Copeland, J.R.M., Beekman, A.T.F., Braam, A.W., Dewey, M.E., Delespaul, P., Fuhrer, R., et al., 2004. Depression among older people in Europe: the EURODEP studies. *World Psychiatry* 3 (1), 45–49.
- Cuello, A.C., 2017. Early and Late CNS Inflammation in Alzheimer's disease: two extremes of a continuum? *Trends Pharmacol. Sci.* 38 (11), 956–966. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2017.07.005>.
- De Bruijn, R.F.A.G., Direk, N., Mirza, S.S., Hofman, A., Koudstaal, P.J., Tiemeier, H., et al., 2014. Anxiety is not associated with the risk of dementia or cognitive decline: the Rotterdam study. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 22 (12), 1382–1390. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.03.001>.
- Donovan, N.J., Locascio, J.J., Marshall, G.A., Gatchel, J., Hanseu, B.J., Rentz, D.M., et al., 2018. Longitudinal association of amyloid beta and anxious-depressive symptoms in cognitively normal older adults. *Am. J. Psychiatry* 175 (6), 530–537. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17040442>.
- Forsell, Y., Jorm, A.F., Winblad, B., 1993. Variation in psychiatric and behavioural symptoms at different stages of dementia: data from physicians' examinations and informants' reports. *Dementia* 4 (5), 282–286.
- Gimson, A., Schlosser, M., Huntley, J.D., Marchant, N.L., 2018. Support for midlife anxiety diagnosis as an independent risk factor for dementia: a systematic review. *BMJ Open* 8 (4), e019399. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019399>.
- Gracia-García, P., de-la-Cámara, C., Santabàrbara, J., López-Antón, R., Quintanilla, M.A., Ventura, T., Marcos, G., Campayo, A., Saz, P., Lyketsos, C., Lobo, A., 2015. Depression and incident Alzheimer disease: the impact of disease severity. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 23 (2), 119–129. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.02.011>.
- Gulpers, B.J.A., Oude Voshaar, R.C., van Bortel, M.P.J., Verhey, F.R.J., Köhler, S., 2019. Anxiety as a risk factor for cognitive decline: a 12-year follow-up cohort study. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 27 (1), 42–52. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2018.09.006>.
- Kang, H.J., Bae, K.Y., Kim, S.W., Shin, H.Y., Shin, I.S., Yoon, J.S., Kim, J.M., 2017. Impact of anxiety and depression on physical health condition and disability in an elderly Korean population. *Psychiatry Investig.* 14 (3), 240–248. <https://doi.org/10.4306/pi.2017.14.3.240>.
- Lobo, A., Saz, P., Marcos, G., Día, J.L., De-la-Cámara, C., 1995. The prevalence of dementia and depression in the elderly community in a southern European population. The Zaragoza study. *Arch. Gen. Psychiatry* 52 (6), 497–506.
- Lobo, A., Saz, P., Marcos, G., Día, J.L., De-la-Cámara, C., Ventura, T., et al., 2005. 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* 19, 40–54.
- Lobo, A., López-Antón, R., Santabàrbara, J., De-la-Cámara, C., Ventura, T., Quintanilla, M.A., et al., 2011. Incidence and lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease in a Southern European population. *Acta Psychiatr. Scand.* 124 (5), 372–383. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01754.x>.
- Miloyan, B., Bulley, A., Bandeen-Roche, K., Eaton, W.W., Gonçalves-Bradley, D.C., 2016. Anxiety disorders and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 51 (11), 1467–1475.
- Pietrzak, R.H., Lim, Y.Y., Neumeister, A., Ames, D., Ellis, K.A., Harrington, K., et al., 2015. Amyloid- β , anxiety, and cognitive decline in preclinical Alzheimer disease: a multicenter, prospective cohort study. *JAMA Psychiatry* 72 (3), 284–291. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2476>.
- Porta, M.A., 2008. Dictionary of Epidemiology, 5th ed. Oxford University Press, New York.
- Salim, S., Chugh, G., Asghar, M., 2012. Inflammation in Anxiety. *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.* 88, 1–25. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-398314-5.00001-5>.
- Santabàrbara, J., López-Antón, R., De la Cámara, C., Lobo, E., Gracia-García, P.,

- Vilagrasa, B., et al., 2018. Clinically significant anxiety as a risk factor for dementia in the elderly community. *Acta Psychiatr. Scand.* <https://doi.org/10.1111/acps.12966>.
- Shash, D., Kurth, T., Bertrand, M., Dufouil, C., Barberger-Gateau, P., Berr, C., et al., 2016. Benzodiazepine, psychotropic medication, and dementia: a population- based cohort study. *Alzheimers Dement.* 12 (5), 604–613. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.10.006>.
- Therrien, Z., Hunsley, J., 2012. Assessment of anxiety in older adults: a systematic review of commonly used measures. *Aging Ment. Health.* 16, 1–16. <https://doi.org/10.1080/13607863.2011.602960>.
- Thiébaud, A.C.M., Bénichou, J., 2004. Choice of time- scale in Cox's model analysis of epidemiologic cohort data: a simulation study. *Stat. Med.* 23 (24), 3803–3820.
- Vance, D.E., Roberson, A.J., McGuinness, T.M., Fazeli, P.L., 2010. How neuroplasticity and cognitive reserve protect cognitive functioning. *J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv.* 48 (4), 23–30. <https://doi.org/10.3928/02793695-20100302-01>.
- Wortmann, M., 2015. World alzheimer report 2014: dementia and risk reduction. *Alzheimer's Dement* 11 (7), P837. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.06.1858>.



Article

Anxiety and Risk of Vascular Dementia in an Elderly Community Sample: The Role of Sex

Javier Santabábara ^{1,2,3}, Beatriz Villagrasa ^{4,*}, Raúl Lopez-Anton ^{2,3,5},
Concepción De la Cámara ^{2,3,6,7}, Patricia Gracia-García ^{3,8}, and Antonio Lobo ^{2,3,7}

¹ Department of Preventive Medicine and Public Health, Universidad de Zaragoza, 50009 Zaragoza, Spain

² Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), 50009 Zaragoza, Spain

³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Ministry of Science and Innovation, 28029 Madrid, Spain

⁴ Psychogeriatrics Area. CASM Benito Menni, Sant Boi del Llobregat, 08830 Barcelona, Spain

⁵ Department of Psychology and Sociology. Universidad de Zaragoza, 50009 Zaragoza, Spain

⁶ Psychiatry Service. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, 50009 Zaragoza, Spain

⁷ Department of Medicine and Psychiatry. Universidad de Zaragoza, 50009 Zaragoza, Spain

⁸ Psychiatry Service. Hospital Universitario Miguel Servet, 50009 Zaragoza, Spain

* Correspondence: beavibla@gmail.com

Received: 3 April 2020; Accepted: 16 April 2020; Published: 30 April 2020

Abstract: *Background:* To assess the association between anxiety and risk of vascular dementia (VaD), as well as potential sex differences, in a community-based cohort. *Methods:* A random sample of 4057 dementia-free community participants aged 55 or older, from the longitudinal, community-based Zaragoza Dementia and Depression Project (ZARADEMP) study were followed for 4.5 years. Geriatric Mental State B (GMS)-Automated Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy (AGECAT) was used for the assessment and diagnosis of anxiety, and a panel of research psychiatrists diagnosed the incident cases of VaD according to DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders*). Multivariate survival analysis with competing risk regression model was performed. *Results:* In men, the incidence rate of VaD was significantly higher among anxiety subjects compared with non-anxiety subjects (incidence rate ratio (IRR) (95% confidence interval (CI)): 3.24 (1.13–9.35); $p = 0.029$), and no difference was observed in women (IRR (95%CI): 0.68 (0.19–2.23); $p = 0.168$). In the multivariate model, for men, cases of anxiety had 2.6-fold higher risk of VaD (subdistribution hazard ratio (SHR): 2.61; 95%CI: 0.88–7.74) when all potential confounding factors were controlled, with no statistical significance ($p = 0.084$), but a clinically relevant effect (Cohen's d : 0.74). No association was found in women. *Conclusions:* In men, but not in women, risk of VaD was higher among individuals with anxiety, with a clinically relevant effect. Potential anxiety-related preventive interventions for VaD might be tailored to men and women separately.

Keywords: anxiety; vascular dementia; risk factor; ZARADEMP; community study

1. Introduction

The analysis of risk factors of overall dementia and its most frequent types, Alzheimer disease (AD) and vascular dementia (VaD), has been put at stake in a report that includes psychological factors such as depression and anxiety [1]. In relation to this, our research group has recently reported that clinically relevant anxiety was associated with an almost four-fold increase in the risk of AD [2]. VaD is the second most frequent type of dementia, corresponding to about 20% of cases [1], with the incidence rates increasing with age, although with a less marked exponential increase than AD [3].

Most studies have suggested that men are at greater risk of developing VaD, and the risk profile has been suggested to differ in men and women [4,5].

Although it has been shown that depression is a risk factor for VaD [6], the effect of anxiety on this risk is still under study. In fact, a recent meta-analysis found only two epidemiological studies [7,8] reporting that anxiety may be associated with an increased risk for VaD [9]. Both studies were carried out in a middle-age population, and only one of them was prospective [7]. Therefore, whether anxiety in late-life is an independent risk factor for VaD remains unknown. As establishing this has implications for the development of strategies targeting dementia and is best done with cohort studies, especially in older people [10,11], new community-based longitudinal studies are needed to elucidate whether anxiety is a risk factor for VaD.

In this context, the aim of the present study was to assess the association between anxiety and risk of VaD in a community-dwelling cohort. In view of the different profile of risk factors of VaD between women and men previously reported [4,5], the analysis was stratified by sex.

2. Materials and Methods

This work follows the STROBE [12] and SAMPL [13] guidelines for reporting observational studies in epidemiology and statistics, respectively.

2.1. Sample and Procedure

We used data from the Zaragoza Dementia and Depression Project (ZARADEMP), a longitudinal, population-based study intended to document the incidence and risk factors of somatic and psychiatric diseases in adults aged ≥ 55 years. The Ethics Committee of the Institutional Review Board in our institutions (CEICA) approved the study according to Spanish Law, and the principles of written informed consent, privacy, and confidentiality have been maintained throughout the project.

The methods have been described in detail previously [14,15]. The representative sample was drawn from Spanish official census lists, stratified through proportional allocation by age and sex, and included institutionalized individuals. At the baseline cross-sectional study (starting in 1994), 4803 individuals were interviewed, with the refusal rate being 20.5%. This paper reports results from the baseline study (Wave I) and two follow-up waves (Waves II and III, two and four years later, respectively). A two-phase screening procedure was implemented in each of the waves. Validated Spanish versions of international instruments were used for the assessment and included the Mini-Mental Status Examination (MMSE), the Geriatric Mental State B (GMS-B), the Automated Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy (AGECAT), the History and Aetiology Schedule (HAS) (medical and psychiatric history data), Katz's Index for basic activities of daily living (BADL's), the Lawton and Brody scale for instrumental activities (IADL's), and the European Studies of Dementia (EURODEM) Risk Factors Questionnaire (for medical conditions). The first phase was carried out by well-trained lay interviewers at the participants' home, or residence if they were institutionalized. In the second phase, a psychiatrist interviewed all subjects who were considered as a probable psychiatric case or if information from the first phase was inconclusive. The instruments used and interview place were the same as in the first phase.

2.2. Vascular Dementia Assessment and Diagnosis

At the end of the baseline assessment (Wave I), identified cases of dementia and subcases of dementia (GMS-criteria) were excluded from the follow-up waves (Waves II and III). Validity coefficients of the Spanish version of GMS-B for dementia diagnosis were as follows: sensitivity 93.2%, specificity 89.4%, positive predictive value 66.3%, negative predictive value 98.3%, and overall misclassification 9.8%, respectively [16]. Incident dementia (including subtypes) was initially diagnosed at follow-up by a psychiatrist using the above-mentioned instruments as well as Hachinski's scale to facilitate the distinction between VaD and Alzheimer's disease. Final VaD diagnosis (according to DSM-IV criteria) was made by consensus, which required agreement of at

least three psychiatrists on a four-member panel. The validity of this diagnostic process has also been previously shown [16]. To document the precision of the panel, a proportion of detected cases was invited to a hospital diagnostic work-up, in which neuroimaging studies and a neuropsychological battery were incorporated. Agreement on the diagnosis of dementia was 95.8%, and on the type of dementia, it was 87.5%.

2.3. Anxiety Assessment and Diagnosis

The diagnosis of anxiety at baseline was based on the GMS-AGECAT system. After symptom assessment, a computer program compared syndrome clusters (e.g., dementia, depression, anxiety) to reach a final diagnosis. If the AGECAT score was ≥ 3 , the subject was considered a “case” of anxiety (clinically relevant anxiety that requires clinical intervention). If this score was 1 or 2, the subject was considered as a “subcase” of anxiety (subsyndromal or mild anxiety, and if this score was 0, the subject was considered a “non-case” or unaffected). Subsyndromal anxiety and anxiety symptoms have been associated with significant functional impairment [17–20], highlighting their clinical importance. Unlike other previous studies, [2,15], in view of the small sample of “cases” ($n = 91$) and the low expected incidence of vascular dementia [1], we merged the “case” ($n = 91$) and “subcase” ($n = 1645$) categories for the purposes of this paper.

2.4. Ascertainment of Mortality

A reliable source, the official population registry in the city of Zaragoza, was reviewed to ascertain all-cause mortality of the ZARADEMP respondents. Information in the registry was completed and verified via death certificate, which provides accurate information, including day, month, and year of death. Days from birth to the date of death were calculated for each subject, and those individuals remaining alive or missing at the end of follow-up (emigrated, not available) were included in the analysis as censored.

2.5. Covariates

We included in the analysis the following covariates: socio-demographic characteristics (age, sex, educational level, marital status, and living alone), medical risk factors (vascular disease (angina, myocardial infarct, and/or stroke), diabetes, and hypertension), health status, depression, and cognitive status [15]. Additionally, we specifically included vascular risk factors (smoking, statin use, body mass index, and alcohol intake) based on the medical history obtained with the EURODEM Risk Factors Questionnaire [21].

We distinguished three categories at the educational level: “illiterate” (cannot read or write, and/or < 2 years of formal education), “primary” (incomplete or complete), and “secondary school or higher”. Concerning marital status, a participant could be “single”, “married or living as a couple”, “divorced or separated”, or “widowed”. For medical risk factors, vascular diseases was dichotomized, differentiating between the presence of angina, myocardial infarct and/or stroke, and no history of vascular disease. Diabetes was categorized in subjects receiving treatment for diabetes or previous medical history of diabetes and no diabetes. Blood pressure (BP) was categorized as hypertension if BP was $> 140/90$ or the individual was in treatment for hypertension or absence of hypertension. During the interview, BP was measured using a standard manual tensionmeter, selecting the average of two measurements. Health status was classified following HAS-criteria, and we distinguished “good health” (physical illness absent) or “not good” (if a physical illness was present). Depression was registered according to the AGECAT diagnosis.

2.6. Statistical Analysis

The analysis was performed stratified by sex. Incidence rate and incidence rate ratio (IRR) were calculated with standard procedures. In a first step of the survival analysis, we built the cumulative incidence functions (CIF) for the anxiety disorder groups to estimate the probability of incident VaD, taking into account the competing event (death) as time progressed. Then, we used the Fine and Gray

multivariate (competing risk) regression model to calculate participants' risk of experiencing VaD, taking into account the competing event (death) as time progressed, with age as timescale with delayed entry.

Cohen's *d* was calculated to document differences in risk of VaD between anxiety groups. This coefficient measures the effect size, and may be especially relevant in cases of small samples, when the differences found do not reach statistical significance. The effect size for the hazard ratio (HR) was classified as small (~0.2), medium (~0.5), or large (~0.8) [22].

Statistical analyses were conducted using *R* software (<https://www.r-project.org/>).

3. Results

Figure 1 illustrates the flow diagram of ZARADEMP. Our final sample for the 4.5 year follow-up (median 4.4 years; interquartile range: 3.0–4.9 years) included 4057 participants without any type of dementia or cognitive impairment at baseline.

Baseline characteristics according to anxiety status have been described elsewhere [15]. In brief, compared with non-cases, cases and subcases of anxiety were more likely to be female, to report poor health status, and to have depression and/or disabilities for instrumental ADLs.

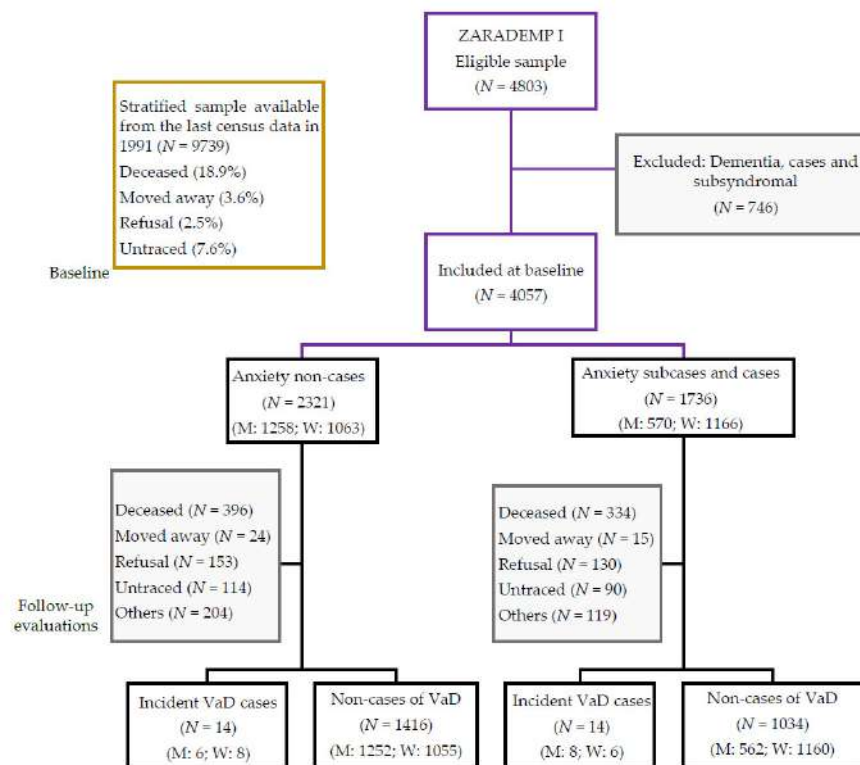


Figure 1. Zaragoza Dementia and Depression Project (ZARADEMP) study flow chart. Notes: M: men; W: women. VaD: vascular dementia.

Table 1 shows baseline demographic and clinical characteristics according to VaD incidence status. The incident VaD group was significantly older, more likely to perform worse cognitively, and more likely to have hypertension and vascular disease. Statistically significant differences were

observed for age and MMSE scores both in men and women, and for vascular disease in men. Participants lost during follow-up were significantly older and more likely to be illiterate than those re-evaluated; the MMSE scores were also lower among those lost, as we reported previously [15].

Table 1. Baseline characteristics according to incident VaD status stratified by sex.

	Men (n = 1828)			Women (n = 2229)		
	No VaD (N = 1814)	Incident VaD (N = 14)	p-Value	No VaD (N = 2215)	Incident VaD (N = 14)	p-Value
Age (years)	71.7 (SD = 9.1)	80.3 (SD = 8.2)	<0.001	72.3 (SD=9.1)	79.8 (SD = 7.9)	0.002
Education			0.718			
Primary school	1282 (71.4%)	11 (78.6%)		1714 (77.9%)	12 (85.7%)	0.142
High school or higher	411 (22.9%)	2 (14.3%)		277 (12.6%)	0 (0%)	
Marital status			0.100			0.493
Married/with partner	1426 (78.9%)	9 (64.3%)		1088 (49.2%)	5 (35.7%)	
Divorced/separated/widowed	258 (14.3%)	5 (35.7%)		871 (39.8%)	8 (57.1%)	
Living alone	165 (9.1%)	1 (7.1%)	0.800	532 (24.0%)	3 (21.4%)	0.821
Body mass index (kg/m ²)	26.5 (SD = 4.9)	27.9 (SD = 3.8)	0.279	26.9 (SD = 6.8)	27.7 (5.2)	0.654
Current smoking	486 (26.8%)	1 (7.1%)	0.131	71 (3.2%)	0 (0%)	1
Current alcohol consumption	730 (40.3%)	6 (42.9%)	0.848	194 (8.8%)	1 (7.1%)	0.830
Hypertension	1170 (64.7%)	12 (85.7%)	0.158	1553 (70.1%)	12 (85.7%)	0.254
Diabetes	224 (12.5%)	1 (7.1%)	0.845	274 (12.5%)	2 (14.3%)	0.691
Statin use	93 (5.1%)	0 (0%)	1	145 (6.5%)	0 (0%)	1
Vascular disease	250 (13.8%)	6 (46.2%)	0.005	201 (9.1%)	2 (14.3%)	0.369
Health status ('not good')	906 (49.9%)	9 (64.3%)	0.423	1177 (53.3%)	9 (64.3%)	0.437
Depression	93 (5.1%)	0 (0%)	1	359 (16.2%)	3 (21.4%)	0.486
MMSE score	27.5 (SD = 2.6)	26.1 (SD = 2.0)	0.043	27.0 (SD = 2.5)	25.4 (SD = 2.6)	0.018

Notes: VaD: vascular dementia. Data are given as means (standard deviation) or number (%). MMSE = Mini-Mental State Examination.

As seen in Table 2, 14 incident male cases of vascular dementia were found in the follow-up assessment waves (8 cases of anxiety (1.1%) and 6 non-cases of anxiety (0.5%)). The incidence rate was significantly higher among cases of anxiety (2.1 per 1000 person-years) relative to non-cases of anxiety (0.6 per 1000 person-years) (incidence rate ratio, IRR (95% confidence interval (CI)): 3.24 (1.13–9.35); $p=0.029$) (Table 2). No difference in incidence rate of vascular dementia according to anxiety status at baseline was observed in women (Table 2).

Table 2. Anxiety status and risk of VaD stratified by sex.

Anxiety status at baseline	No. (%) of VaD Incident cases	Person-years	IRR (95% CI)	Univariate Model		Multivariate Model	
				SHR (95% CI)	<i>p</i> -Value	SHR (95% CI)	<i>p</i> -Value
<i>Men</i>							
Non-case (<i>n</i> = 1258)	6 (0.47)	4938	1	1		1	
Subcase/Case (<i>n</i> = 570)	8 (1.40)	2107	3.24 (1.13–9.35)	2.37 (0.81–6.88)	0.110	2.61 (0.88–7.74)	0.084
<i>Women</i>							
Non-case (<i>n</i> = 1063)	8 (0.75)	4261	1	1		1	
Subcase/Case (<i>n</i> = 1166)	6 (0.51)	4706	0.68 (0.19–2.23)	0.72 (0.25–2.09)	0.550	0.70 (0.25–1.99)	0.500

Notes: VaD: vascular dementia. IRR: incidence rate ratio. SHR: subdistribution hazard ratio. aReported SHR of VaD is related to non-cases, confidence intervals (CIs) and *p*-values related to SHR were from “normal approximation” of Wald’s χ^2 test with 1 df. The univariate model included anxiety status. The multivariate model included terms for sociodemographic characteristics (education, marital status, and living alone), vascular risk factors (body mass index, smoking (only in men), alcohol consumption, previous vascular disease, hypertension, and diabetes), health status, depression (only in women), and cognitive status at baseline (MMSE).

Crude comparison of the CIF by anxiety status in men showed that, at the 4.5 year follow-up, compared with the non-cases of anxiety, the probability of developing vascular dementia was higher for all ages, in the cases of anxiety (Figure 2). For example, for men aged 85 years, the probability (in percentage) of VaD in the cases group was 2.0% (95% CI (0.7–4.5)), higher than in the non-cases group (0.7%; 95% CI (0.2–2.1)). No difference in probability of developing vascular dementia according to anxiety status at baseline was observed in women (Figure 2).

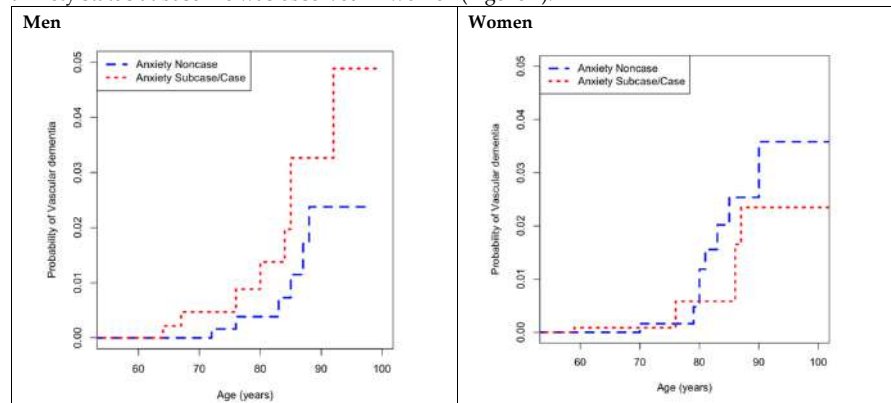


Figure 2. Cumulative incidence functions for incident VaD according to anxiety stratified by sex. VaD: vascular dementia.

Table 2 also shows the results of the competing risks regression analysis of incident vascular dementia associated with anxiety status, stratified by sex. For men, cases of anxiety had a 2.6-fold higher risk of vascular dementia when all potential confounding factors were controlled (subdistribution hazard ratio (SHR) = 2.61; 95% CI (0.88–7.74)). This effect tended to be significant ($p = 0.084$) and was close to the medium magnitude (Cohen's $d = 0.74$). No association between cases of anxiety at baseline and vascular dementia incidence was found in women.

4. Discussion

Concerning the objectives, our study has found that the incidence rate of VaD in men, but not in women, was significantly higher among cases of anxiety relative to non-cases of anxiety, with the IRR being more than three-fold higher. Moreover, and specifically, the risk of VaD was 2.6-fold higher in men's anxiety cases compared with the non-case category when controlling for sociodemographic characteristics, vascular risk factors, health status, depression, and cognitive status at baseline. This association was not significant, but the effect size was almost medium, that is, this effect is clinically significant [22]. By contrast, the increased risk of VaD was not found for women's anxiety cases. To our knowledge, this is the first study addressing independently in men and women the association between anxiety and VaD risk in a community-dwelling cohort of older people.

Whereas depression has been broadly studied as a risk factor for VaD, showing a positive association [6], previous evidence in the study of anxiety as a risk factor of VaD is scarce, and the results are difficult to compare with ours because of methodological differences. A recent meta-analysis concluded, in consonance with our study, that anxiety increases by 88% the risk of VaD, although the magnitude of the effect found was higher in our sample [9]. However, only two studies could be included in this meta-analysis and, contrary to ours, both assessed anxiety starting in mid-life. One of them, Zilkens et al.'s [8] report, was a population-based case-control study using statewide hospital inpatient, outpatient mental health, and emergency records of patients diagnosed with ICD (*International Classification of Diseases*) criteria [8]. The other study, by Gallacher et al. [7], a longitudinal 17 year follow-up, was limited to men, and anxiety was assessed with the STAI (*State-Trait Anxiety Inventory*) scale [7]. Therrien and Hunsley [23] have concluded that these types of instruments to assess anxiety lack sufficient evidence to warrant their use with older adults, contrary to the GMS-AGECAT [24,25], used in our study, which was developed for investigations in the older community.

To our knowledge, our study is the first one using a competing risk model [26]. This is an advantage over traditional models (e.g., Kaplan–Meier and Cox regression), as they do not take into account competing risks of death, and may thus overestimate the risk of disease in the presence of high rates of mortality. Consequently, this method is particularly relevant in studies of older people [27]. In support of this, a secondary analysis in this study has shown that, according to the Kochar–Lam–Yip test [28], the risk of death was significantly higher than the risk of VaD ($p < 0.001$, data not shown). Moreover, when controlling for the effect of age in the risk of VaD at baseline, and in contrast with previous studies using a time-on study and including age as a covariate in the regression models [7,8], we used exact age as the time-scale. The exact age is preferred as a time-scale to avoid bias in effect estimates in samples of older adults because age is strongly associated with some covariates (e.g., chronic diseases) [29]. We have previously documented, in this same sample, that dementia risk increases significantly with an individual's age [14].

Vascular dementia may be the result of a single strategic infarct, multiple cortical or lacunar infarcts, or microvascular insults to regions of the brain critical for cognitive function [30]. Most studies have suggested that both the prevalence and incidence of VaD [4,31,32] as well as the frequency of vascular risk factors for VaD (atrial fibrillation, heart failure, high blood pressure, atherosclerosis, obesity, and diabetes), are higher in men when than in women [4]. Therefore, it might be argued that this increased vulnerability to VaD among men might have significantly influenced

the main findings in this study, namely, the increased incidence of VaD and the increased risk of VaD among anxiety cases in men. However, as we carefully controlled for vascular risk factors, our results suggest that anxiety could be an independent risk factor.

The association of anxiety and increased risk of VaD in men could be explained by various mechanisms. Firstly, anxiety is associated with an elevated risk of a range of different cardiovascular events, including stroke, coronary heart disease, heart failure, and cardiovascular death [33]. These cardiovascular events are, in turn, risk factors for VaD [30] and, as we have noted, are more frequent in men [4]. Secondly, anxiety might promote negative neuroplasticity, as suggested by Vance et al. [34], thereby decreasing the cognitive reserve. Thirdly, it has been suggested that anxiety may induce accelerated aging across multiple biological processes [35]. Recent research of cellular ageing indicates that the human plasma peptide Gly-His-Lys, which has powerful anti-anxiety effects, is related to the suppression of several molecules that favor accelerated cellular ageing [36,37]. Fourthly, anxiety is linked to elevated levels of glucocorticoids [38], which have been shown to increase cardiovascular disease risk [39], and to be associated with impaired cognitive performance [40], as well as with impaired memory retrieval and impaired working memory during emotionally arousing test situations [41]. Lastly, recent studies on gut-microbiota have shown that anxiety is associated with increased gut permeability [42] and with changes in gut-microbiota composition [43]. Gut microbiota has been suggested to play a role in the modulation of cognitive function, and the possibility that it is linked to frailty and dementia in older people has been hypothesized [44].

One question that could be posed is whether anxiety is a true risk factor or a prodromal syndrome of VaD. Controversy has surrounded this issue in relation to overall dementia [45], but we have previously supported the view that it is an independent risk factor [15], coinciding with the conclusions of a recent systematic review [46]. Although we are cautious in interpreting the results in this study given the limited number of cases of anxiety, we believe our results similarly support the notion of increased risk. First, we excluded at baseline all those individuals with mild cognitive deficits (“subsyndromal” dementia) to minimize the possibility of including in the cohort individuals with prodromal cognitive deficits; and second, cognitive status at baseline was controlled in the statistical analysis.

Our study had other strengths, such as the inclusion of a representative population sample that also contains institutionalized individuals, the use of international instruments revalidated in our specific population, and the fact that the AGE-CAT diagnostic system has been shown to have clinical relevance in older people [47]. We also included actual mortality data in Fine and Gray’s model to study anxiety as a risk factor for VaD. We believe the consideration of risk and protective factors in men and women separately may accelerate etiological research in the field of dementia and VaD. The results of the study may imply that future preventive interventions for VaD related to anxiety could be tailored to men and women separately [48].

Some limitations must also be noted. Hospital-based diagnosis was not completed in all cases of dementia, and we did not have any data on apolipoprotein E. In contrast to other previous studies [2,15], in this case, we did not differentiate between cases and subcases of anxiety owing to the low incident cases of vascular dementia ($n = 14$), which prevents comparison between anxiety subgroups. Thus, statistical power was low, and statistical significance was not reached. Furthermore, we did not control for the use of psychotropic medication, and some studies have associated the use of psychotropics with a higher risk of dementia [49]. We did not include statin use in the models, but none of the incident cases of VaD (men or women) took them. Depression was not included in the male models because none with incident VaD suffered depression at baseline; similarly, tobacco use was not included in the female models because no women with incident VaD smoked.

5. Conclusions

In conclusion, even after controlling for critical risk factors in older individuals, including vascular risk factors, depression, and cognitive status, the incidence rate of VaD in men, but not in women, was significantly higher (more than three-fold higher) among anxiety individuals relative to non-anxiety individuals. Specifically, the risk of VaD was 2.6-fold higher in ‘anxiety’ men compared

with those in the ‘non-case’ category. Whereas this association did not reach statistical significance, the effect size was medium, that is, this effect is clinically significant. This association was not found for women. The results of the study may have implications for the prevention of VaD.

Author Contributions: J.S. participated in the study conceptualization and design, in the interpretation of data, and drafting and revising critically the article for important intellectual content. B.V. participated in the study conceptualization and design, data acquisition, analysis and interpretation of data, and drafting the article. R.L. participated in the study conceptualization and design, in the interpretation of data, and drafting and revising critically the article for important intellectual content. C.D. participated in the data acquisition, interpretation of data, and revising critically the article for important intellectual content. P.G. participated in the data acquisition, interpretation of data, and revising critically the article for important intellectual content. A.L. participated in the supervision, project, administration, founding acquisition, interpretation of data, and revising critically the article for important intellectual content. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: Supported by Grants from the *Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III*, Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, Madrid, Spain (grants 94/1562, 97/1321E, 98/0103, 01/0255, 03/0815, 06/0617, G03/128, 19/01874).

Acknowledgments: The authors acknowledge the contribution of the lay interviewers, senior medical students, and members of the ZARADEMP Workgroup who participated in the study.

Conflicts of Interest: We declare that C. DLC has received financial support to attend scientific meetings from Janssen-Cilag, Almirall, Eli Lilly, Lundbeck, Rovi, Esteve, Novartis, and Astrazeneca. Dr. P.G.G has received Grant support from Janssen, AstraZeneca, and the Ilustre Colegio de Médicos de Zaragoza; she has received Honorarium from AstraZeneca and Lilly; and she has received travel support from Lilly, Almirall, Lundbeck, Rovi, Pfizer, and Janssen. Dr. B. V has received financial support to attend scientific meetings from Janssen and Lundbeck. None of these activities are related to the current project. For the remaining authors, none were declared.

References

1. Prince, M.; Jackson, J. World Alzheimer Report. Available online: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2014.pdf/> (accessed on 6 January 2019).
2. Santabàrbara, J.; Villagrasa, B.; López-Antón, R.; Olaya, B.; Bueno-Notivol, J.; de la Cámara, C.; Gracia-García, P.; Lobo, E.; Lobo, A. Clinically relevant anxiety and risk of Alzheimer’s disease in an elderly community sample: 4.5 years of follow-up. *J. Affect. Disord.* **2019**; *250*, 16–20.
3. Jorm, A.F.; Jolley, D. The incidence of dementia: A meta-analysis. *Neurology* **1998**, *51*, 728–733.
4. Podcasy, J.L.; Epperson, N.E. Considering sex and gender in Alzheimer disease and other dementias. *Dialogues Clin Neurosci* **2016**, *18*, 437–445.
5. Gannon, O.J.; Robison, L.S.; Custozzo, A.J.; Zuloaga, K.L. Sex differences in risk factors for vascular contributions to cognitive impairment & dementia. *Neurochem. Int.* **2019**, *127*, 38–55.
6. Cherbuin, N.; Kim, S.; Anstey, K.J. Dementia risk estimates associated with measures of depression: A systematic review and meta-analysis. *BMJ* **2015**, *5*, e008853.
7. Gallacher, J.; Bayer, A.; Fish, M.; Pickering, J.; Pedro, S.; Dunstan, F.; Ebrahim, S.; Ben-Shomo, Y. Does anxiety affect risk of dementia? Findings from the Caerphilly Prospective Study. *Psychosom. Med.* **2009**, *71*, 659–666.
8. Zilkens, R.; Bruce, D.G.; Duke, J.; Spilbury, K.; Semmens, J.B. Severe psychiatric disorders in mid-life and risk of dementia in late-life (age 65–84 years): A population based case-control study. *Curr. Alzheimer Res.* **2014**, *11*, 681–693.
9. Becker, E.; Orellana-Rios, C.; Lahmann, C.; Rücker, G.; Bauer, J.; Boeker, M. Anxiety as a risk factor of Alzheimer’s disease and vascular dementia. *Br. J. Psychiatry* **2018**, *213*, 654–656.
10. Burns, P.B.; Rohrich, R.J.; Chung, K.C. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast. Reconstr. Surg.* **2011**, *128*, 305–310.
11. Kingston, A.; Jagger, C. Review of methodologies of cohort studies of older people. *Age Ageing* **2017**, *1*, 1–5.

12. von Elm, E.; Altman, D.G.; Egger, M.; Pocock, S.J.; Gøtzsche, P.C.; Vandenbroucke, J.P.; STROBE Initiative: The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Lancet* **2007**, *370*, 1453–1457.
13. Lang, T.A.; Altman, D.G. Basic Statistical Reporting for Articles Published in Biomedical Journals: The “Statistical Analyses and Methods in the Published Literature” or The SAMPL Guidelines. In *Science Editors’ Handbook*; Smart, P., Maisonneuve, H., Polderman, A., Eds.; European Association of Science Editors: 2013. Available online: <https://www.equator-network.org/wp-content/uploads/2013/07/SAMPL-Guidelines-6-27-13.pdf> (accessed on 18 april 2020)
14. Lobo, A.; López-Anton, R.; Santabàrbara, J.; De la Cámara, C.; Ventura, T.; Quintanilla, M.A.; Roy, J.F.; Campayo, A.J.; Lobo, E.; Palomo, T.; Rodríguez-Jimenez, R.; Saz, P.; Marcos, G.. Incidence and lifetime risk of dementia and Alzheimer’s disease in a southern European population. *Acta Psychiatr. Scand.* **2011**, *124*, 372–383.
15. Santabàrbara, J.; Lopez-Anton, R.; De la Cámara, C.; Lobo, E.; Gracia-García, P.; Villagrana, B.; Bueno-Notivol, J.; Marcos, G.; Lobo, A. Clinically significant anxiety as a risk factor for dementia in the elderly community. *Acta Psychiatr. Scand.* **2019**, *139*, 6–14.
16. Lobo, A.; Saz, P.; Marcos, G.; Día, J.L.; 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*, 497–506.
17. Grenier, S.; Préville, M.; Boyer, R.; O’Connor, K.; Béland, S.G.; Potvin, O.; Hudon, C.; Brassard, J. The impact of DSM-IV symptom and clinical significance criteria on the prevalence estimates of subthreshold and threshold anxiety in the older adult population. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **2011**, *19*, 316–326.
18. Karsten, J.; Penninx, B.W.; Verboom, C.E.; Nolen, W.A.; Hartman, C.A. Course and risk factors of functional impairment in subthreshold depression and anxiety. *Depress Anxiety* **2011**, *30*, 386–394.
19. Norton, J.; Ancelin, M.L.; Stewart, R.; Berr, C.; Ritchie, K.; Carrière, I. Anxiety symptoms and disorder predict activity limitations in the elderly. *J. Affect. Disord.* **2012**, *141*, 276–285.
20. Judd, L.L.; Akiskal, H.S. The clinical and public health relevance of current research on sub-threshold depressive symptoms in elderly patients. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **2002**, *10*, 233–238.
21. Launer, L.J.; Brayne, C.; Dartigues, J.F.; Hofman, A. European studies on the incidence of dementing diseases: A report of the EURODEM Research Group. *Neuroepidemiology* **1992**, *11*, 1–22.
22. Azuero, A. A note on the magnitude of hazard ratios. *Cancer* **2016**, *122*, 1298–1299.
23. Therrien, Z.; Hunsley, J. Assessment of anxiety in older adults: A systematic review of commonly used measures. *Aging Ment. Health* **2012**, *16*, 1–16.
24. Copeland, J.R.M.; Beekman, A.T.F.; Braam, A.W.; Dewey, M.E.; Delespaul, P.; Fuhrer, R.; Hooijer, C.; Lawlor, B.A.; Kivela, S.L.; Lobo, A.; Magnusson, H.; Mann, A.H.; Meller, I.; Prince, M.J.; Reischies, F.; Roelands, M.; Skoog, I.; Turrina, C.; DeVries, M.W.; Wilkson, K.C. . Depression among older people in Europe: The EURODEP studies. *World Psychiatry* **2004**, *3*, 45–49.
25. Prina, A.M.; Ferri, C.P.; Guerra, M.; Brayne, C.; Prince, M. Prevalence of anxiety and its correlates among older adults in Latin America, India and China: Cross-cultural study. *Br. J. Psychiatry* **2011**, *199*, 485–491.
26. Gooley, T.A.; Leisenring, W.; Crowley, J.; Storer, B.E. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: New representations of old estimators. *Stat. Med.* **1999**, *18*, 695–706.
27. Berry, S.D.; Ngo, L.; Samelson, E.J.; Kiel, D.P. Competing risk of death: An important consideration in studies of older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2010**, *58*, 783–787.
28. Kochar, S.C.; Lam, K.F.; Yip, P.S. Generalized supremum tests for the equality of cause specific hazard rates. *Lifetime Data Anal.* **2002**, *8*, 277–288.
29. Thiébaud, A.C.M.; Bénichou, J. Choice of time-scale in Cox’s model analysis of epidemiologic cohort data: A simulation study. *Stat. Med.* **2004**, *23*, 3803–3820.
30. O’Brien, J.T.; Thomas, A. Vascular dementia. *Lancet* **2015**, *386*, 1698–1706.
31. Rizzi, L.; Rosset, I.; Roriz-Cruz, M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer’s and vascular types. *Biomed. Res. Int.* **2014**, *2014*, 908915.
32. Di Carlo, A.; Baldereschi, M.; Amaducci, L.; Lepore, V.; Bracco, L.; Maggi, S.; Bonaiuto, S.; Perissinotto, E.; Scarlato, G.; Farchi, G.; Inzitari, D.; ILSA Working Group. Incidence of dementia, Alzheimer’s disease, and vascular dementia in Italy. The ILSA Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2002**, *50*, 41–48.
33. Emdin, C.A.; Oduyato, A.; Wong, C.X.; Tran, J.; Hsiao, A.J.; Hunn, B.H. Meta-analysis of anxiety as a risk for cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* **2016**, *118*, 511–519.

34. Vance, D.E.; Roberson, A.J.; McGuinness, T.M.; Fazeli, P.L. How neuroplasticity and cognitive reserve protect cognitive functioning. *J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv.* **2010**, *48*, 23–30.
35. Perna, G.; Iannone, G.; Alciati, A.; Caldirola, D. Are anxiety disorders associated with accelerated aging? A focus on neuroprogression. *Neural. Plast.* **2016**, *2016*, 8457612.
36. Pickart, L.; Margolina, A. Regenerative and protective actions of the GHK-Cu peptide in the light of the new gene data. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, E1987, doi:10.3390/ijms19071987.
37. Dou, Y.; Lee, A.; Zhu, L.; Morton, J.; Ladiges, W. The potential of GHK as an anti-aging peptide. *Aging Pathobiol. Ther.* **2020**, *2*, 58–61.
38. Raglan, G.B.; Schmidt, L.A.; Schulkin, J. The role of glucocorticoids and corticotrophin-releasing hormone regulation on anxiety symptoms and response to treatment. *Endocr. Connect.* **2017**, *6*, R1–R7.
39. Burford, N.G.; Webster, N.A.; Cruz-Topete, D. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis modulation of glucocorticoids in the cardiovascular system. *Int. J. Mol. Sci.* **2017**, *18*, 10, doi:1.3390/ijms1810215 .
40. Vyas, S.; Rodrigues, A.J.; Silva, J.M.; Tronche, F.; Almeida, O.F.; Sousa, N.; Sotiropoulos, I. Chronic stress and glucocorticoids: From neuronal plasticity to neurodegeneration. *Neural. Plast.* **2016**, *2016*, 6391686.
41. De Quervain, D.J.; Aerni, A.; Schelling, G.; Roozendaal, B. Glucocorticoids and the regulation of memory in health and disease. *Front. Neuroendocrinol.* **2009**, *30*, 358–370.
42. Stevens, B.R.; Goel, R.; Seungbum, K.; Richards, E.M.; Holbert, R.C.; Pepine, C.J.; Raizada, M.K. Increased human intestinal barrier permeability plasma biomarkers zonulin and FABP2 correlated with plasma LPS and altered gut microbiome in anxiety or depression. *Gut* **2018**, *67*, 1555–1570.
43. De Palma, G.; Lynch, M.D.J.; Lu, J.; Dang, V.T.; Deng, Y.; Jury, J.; Umeh, G.; Miranda, P.M.; Pigrau Pastor, M.; Sidani, S.; Pinto-Sanchez, M.I.; Philip, V.; McLean, P.G.; Hagelsieb, M.G.; Surette, M.G.; Bergonzelli, G.E.; Verdu, E.F.; Britz-McKibbin, P.; Neufeld, J.D.; Collins, S.M.; Bercik, P. Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice. *Sci. Transl. Med.* **2017**, *9*, 63–97.
44. Ticinesi, A.; Tana, C.; Nouvenne, A.; Prati, B.; Lauretani, F.; Meschi, T. Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: A systematic review. *Clin. Interv. Aging* **2018**, *13*, 1497–1511.
45. Gulpers, B.; Ramakers, I.; Hamel, R.; Köhler, S.; Oude Voshaar, R.; Verhey, F. Anxiety as a predictor for cognitive decline and dementia: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **2016**, *24*, 823–842.
46. Gimson, A.; Schlosser, M.; Huntley, J.D.; Marchant, N.L. Support for midlife anxiety diagnosis as an independent risk factor for dementia: A systematic review. *BMJ Open* **2017**, *8*, e019399.
47. Copeland, J.R.M.; Dewey, M.E.; Griffiths-Jones, H.M. A computerized psychiatric diagnosis system and case nomenclature for elderly subjects: GMS and AGE-CAT. *Psychol. Med.* **1986**, *16*, 89–99.
48. Rocca, W.A.; Mielke, M.M.; Vemuri, P.; Miller, V.M. Sex and gender differences in the causes of dementia: A narrative review. *Maturitas* **2014**, *79*, 196–201.
49. Shash, D.; Kurth, T.; Bertrand, M.; Dufouil, C.; Barberger-Gateau, P.; Berr, C.; Ritchie, K.; Dartigues, J.F.; Begaud, B.; Alperovitch, A.; Tzourio, C. Benzodiazepine, psychotropic medication, and dementia: A population-based cohort study. *Alzheimers Dement.* **2016**, *12*, 604–613.



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

7. SINOPSIS DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES EN RELACIÓN A LOS OBJETIVOS

A continuación, se pasarán a exponer los principales resultados y conclusiones obtenidos respecto a los objetivos previamente explicados en el apartado 2 de esta memoria de tesis.

7.1 En relación al objetivo de revisar la literatura y estimar la prevalencia de la ansiedad en personas mayores que residen en la comunidad y/o se encuentran institucionalizadas en residencias, se incluyeron un total de 9 estudios en el meta-análisis (N = 12.577).

La prevalencia global combinada de la ansiedad fue del 11% (intervalo de confianza (IC) del 95%: 6%-18%), que representaba a 1958.471 personas de más de 65 años (IC del 95%: 1068.257-3204.771). La prevalencia de los trastornos de ansiedad puntual, a los 12 meses y a lo largo de la vida fue del 12%, 6% y 19%, respectivamente.

Se encontró cierta heterogeneidad entre los estudios, probablemente debido a las diferencias metodológicas. En general, la prevalencia conjunta de los trastornos de ansiedad en los adultos mayores españoles fue menor que la observada en otros países. Debido a las consecuencias negativas de los trastornos de ansiedad en los adultos mayores, la detección y el tratamiento deberían ser una prioridad en esta población.

7.2 En cuanto al análisis de si la ansiedad clínicamente significativa se asocia con un mayor riesgo de demencia en una muestra de personas mayores con base comunitaria (procedente del estudio ZARADEMP), teniendo en cuenta el riesgo competitivo de muerte y controlado por variables de confusión entre las que se incluye la depresión se obtuvieron los siguientes resultados:

7.2.1 En comparación con los no-casos de ansiedad, tanto la proporción de casos incidentes como la tasa de incidencia de demencia fueron mayores entre los subcasos (IRR 1,36 IC al 95 % (0,96-1,91) y especialmente los casos de ansiedad siendo la IRR significativa (IRR 2,77 IC al 95% 1,27-6,04; p= 0,010). La tasa de incidencia de demencia fue mayor entre los casos de ansiedad con respecto a los subcasos pero las diferencias no alcanzaron significación estadística (IRR=1,98; p=0,075).

7.2.2 Cuando se tuvo en cuenta el riesgo competitivo de muerte en el cálculo del riesgo de demencia, la comparación cruda de la función de incidencia acumulada (CIF) en relación al estado de ansiedad, mostró que, a los 4,5 años de

seguimiento, comparado con los no casos, la probabilidad de desarrollar demencia fue mayor en individuos con ansiedad, particularmente entre los casos de ansiedad.

7.2.3 El análisis univariante reveló una asociación significativa entre los casos de ansiedad al inicio y el riesgo de demencia, y esta asociación hallada persistió en el modelo ajustado por todos los factores de confusión potenciales entre los que se incluyó la depresión (SubdistributionHazard Ratio (SHR)=2,74 (IC al 95% 1,18-6,35); $p=0,019$). No se demostró asociación estadísticamente significativa entre subcasos de ansiedad al inicio del estudio y el riesgo de demencia en ninguno de los dos modelos (uni ni multivariante).

Entre las principales conclusiones de este trabajo (ver apartado 1.2.2) destacan el hecho de que tasa de incidencia de demencia fue casi 3 veces mayor en los casos de ansiedad clínicamente significativa comparado con los no casos. Además, la ansiedad clínicamente significativa confería un aumento de riesgo de 2,7 veces de demencia, incluso cuando se ajustó por depresión y se usó un modelo de riesgos competitivos que minimiza la probabilidad de sobreestimar el riesgo de la enfermedad en presencia de altas tasas de mortalidad. La asociación entre los subcasos de ansiedad al inicio y el riesgo de demencia no alcanzó significación estadística. Estos hallazgos destacan la necesidad de realizar nuevos estudios que permitan valorar si el tratamiento efectivo de la ansiedad podría contribuir a disminuir el riesgo de demencia.

7.3 En relación al análisis de si la ansiedad clínicamente significativa se asocia con un mayor riesgo de Enfermedad de Alzheimer en una cohorte de personas mayores con base comunitaria (procedente del estudio ZARADEMP), teniendo en cuenta el riesgo competitivo de muerte y controlado por variables de confusión entre las que se incluye la depresión se obtuvieron los siguientes resultados:

7.3.1 El riesgo de Enfermedad de Alzheimer fue casi 4 veces mayor para los casos de ansiedad comparados con los no casos cuando se controló por todos los potenciales factores de confusión (HR: 3,90 ; IC al 95% 1,59-9,60; $p=0,003$). No se encontró asociación estadísticamente significativa entre los subcasos de ansiedad al inicio y el riesgo de Enfermedad de Alzheimer.

7.3.2 Se estimó que la prevalencia de ansiedad en esta población fue del 2,24% y se calculó una Fracción Atribuible Poblacional (FAP) para la Enfermedad de Alzheimer de 6,11% (IC al 95% 1,30-16,17%).

Las principales conclusiones de este trabajo (ver apartado 1.2.3) fueron que la ansiedad clínicamente significativa, pero no así la ansiedad subclínica, se asoció con un mayor riesgo de EA en los sujetos del estudio, incluso tras controlar por los factores de confusión. Aunque las relaciones causales no pueden ser establecidas con certeza, este hallazgo podría sugerir la realización de estudios acerca de la posibilidad de tratar la ansiedad para prevenir o retrasar el desarrollo de la EA. Se necesitan más estudios para entender los mecanismos implicados en la asociación entre ansiedad y riesgo de EA.

7.4 En relación al análisis de la asociación entre ansiedad y riesgo de demencia vascular en una cohorte de personas mayores con base comunitaria (procedente del estudio ZARADEMP), estratificando el análisis por sexo, debido a las diferencias entre hombres y mujeres con respecto al perfil de riesgo y controlando por variables de confusión entre las que se incluye la depresión se obtuvieron los siguientes resultados (ver apartado 1.2.4):

7.4.1 Como se realizó un análisis estratificado por sexo, en el caso de los hombres, la tasa de incidencia fue significativamente mayor entre los casos de ansiedad (2,1 por cada 1000 personas-año) con respecto a la de los no casos de ansiedad (0,6 por 1000 personas-año) (índice tasa de incidencia (IRR) de 3,24 (IC al 95% 1,13-9,35); $p=0,029$). En el caso de las mujeres, no se encontraron diferencias en la tasa de incidencia de la demencia vascular según si tenían ansiedad al inicio del estudio o no.

7.4.2 En el análisis de regresión de riesgo competitivo de demencia vascular asociado con el estado de ansiedad, estratificado por sexo se obtuvo que, para los hombres, los casos de ansiedad tuvieron 2.6 veces más de riesgo de demencia vascular cuando todos los factores de confusión potenciales fueron controlados (SubdistributionHazard Ratio (SHR)= 2,61; IC al 95% 0,88-7,74). Este efecto tendió a ser significativo ($p=0,084$) y estuvo cercano a una magnitud media (d de Cohen= 0,74). No se encontró asociación entre los casos de ansiedad al inicio y la incidencia de demencia vascular en el caso de las mujeres.

7.4.3 Comparado a simple vista las funciones de incidencia acumulativa (CIF) por estado de ansiedad en hombres, se podía apreciar que, a los 4,5 años de seguimiento, comparado con los no casos de ansiedad, la probabilidad de desarrollar demencia vascular fue superior en todas las edades en los casos de ansiedad.

Como principales conclusiones destacan que, tras haber controlado por los factores de riesgo en personas mayores, incluido los factores de riesgo cardiovasculares, depresión y estado cognitivo, la tasa de incidencia de demencia vascular en hombres, pero no en mujeres, fue significativamente mayor (más de 3 veces) entre los individuos con ansiedad en comparación con los no-ansiosos. Específicamente, el riesgo de demencia vascular fue 2,6 veces superior en los hombres “ansiosos” comparado con los no-casos de ansiedad. Aunque esta asociación no alcanzó la significación estadística, el tamaño del efecto fue catalogado como medio, lo que implica que se considera clínicamente significativo. Esta asociación no fue hallada en el caso de las mujeres. Así los resultados de este estudio podrían tener implicaciones en la prevención de la demencia vascular.

8. DISCUSIÓN

El meta-análisis de la prevalencia de ansiedad en personas mayores en España y primer trabajo de la presente tesis (ver apartado 1.2.1) estimó una prevalencia global de ansiedad del 11%, una prevalencia puntual del 12%, prevalencia-año del 6% y prevalencia-vida de 19%. De los 9 estudios incluidos, tan sólo dos estudios reportaron prevalencias de ansiedad en personas mayores institucionalizadas en residencias (Damián *et al.*, 2004; Villaverde-Ruiz *et al.*, 2000).

La prevalencia de los trastornos de ansiedad en personas mayores en muestras comunitarias internacionales varía de forma amplia. En una revisión sistemática con metarregresión (Baxter *et al.*, 2013) se estimó una prevalencia global para mayores de 55 años del 5,6% y en otro meta-análisis referente únicamente a la población de Irán (Validazeh *et al.*, 2016) se recogía una prevalencia global del 31%, si bien es preciso señalar que en este último estudio sólo se incluían datos procedentes de dos estudios. En una revisión de revisiones sistemáticas publicada en 2016 (Remes *et al.*, 2016) y a la que hemos hecho referencia previamente, la prevalencia global oscilaba del 1,2 al 14%, lo que sería consistente con la prevalencia obtenida en nuestro estudio.

La ansiedad en personas mayores se ha asociado con una reducción en la actividad física y en el nivel funcional, menor satisfacción vital, deterioro en la calidad de vida y un mayor uso de los Sistemas de Salud así como del coste en los cuidados (Tampi y Tampi, 2014). Además, frecuentemente, la ansiedad se asocia con otros trastornos mentales como la depresión mayor y con mayor frecuencia de enfermedades somáticas crónicas (Van Balkom *et al.*, 2000). Debido a todas estas consecuencias con las que se asocia la ansiedad en las personas mayores, los estudios epidemiológicos resultan relevantes para conocer la magnitud del problema, contribuir a la planificación de los recursos sanitarios, identificar factores de riesgo y establecer estrategias preventivas.

A pesar de que la variabilidad entre los estudios fue controlada estadísticamente por un modelo de efectos aleatorios, en el que los estratos se ponderan por sus características y se mide la heterogeneidad, las prevalencias de ansiedad reportadas en los diferentes estudios incluidos en el presente meta-análisis son heterogéneas, haciendo difícil la comparación entre ellos. Atendiendo a este punto, la prevalencia de ansiedad en un año oscilaba entre el 0,1% (Garín *et al.*, 2014) y el 18,4% (Ausín *et al.*, 2016). Estas diferencias podrían deberse principalmente a las diferencias metodológicas entre las que se destacan, por una parte, los instrumentos utilizados y los criterios diagnósticos de ansiedad, así como la muestra seleccionada. De esta forma, estudios que utilizaron la CIDI (Wittchen, 1992)

(Garín *et al.*, 2014; Haro *et al.*, 2006; Navarro-Mateu *et al.*, 2015) aportaron prevalencias de ansiedad más bajas, lo que podría deberse a algunas dificultades de los pacientes ancianos para responder a algunas preguntas (O'Connor y Parslow, 2008). Esto podría explicar el hecho de que el estudio de Ausín *et al.* (Ausín *et al.*, 2017) que utiliza una versión de la CIDI adaptada a las personas mayores de 65 años (CIDI65+) aporte cifras de ansiedad más elevadas, considerando que los estudios anteriores que utilizaban la CIDI no adaptada podrían infraestimar la prevalencia de los trastornos mentales en la vejez. De hecho, se ha postulado que los criterios diagnósticos de ansiedad utilizados en personas adultas jóvenes no captarían de forma adecuada dichos trastornos en las personas mayores. Las personas mayores suelen somatizar los problemas psiquiátricos y tienen más riesgo de presentar mayores tasas de comorbilidad física y psiquiátrica que las personas adultas jóvenes (Cassidy y Rector, 2008) lo que justificaría adaptar los criterios diagnósticos a este tipo de población.

En relación a las muestras que incluyen los estudios, los dos estudios que sólo incluyeron población institucionalizada en residencias (Damián *et al.*, 2004; Villaverde-Ruiz *et al.*, 2000) de forma exclusiva aportaron cifras de prevalencia superiores. La literatura muestra que las prevalencias de ansiedad en población institucionalizada en residencias son similares y superiores que en la no institucionalizada (estas diferencias son más notables para la demencia y la depresión) (Volkert *et al.*, 2013).

Una de las fortalezas de este trabajo fue la selección de los estudios basados en muestras comunitarias que pretenden ser representativas de la población a estudio y posibilitan la generalización de los resultados (Bandelow y Michaelis, 2015). Además, los datos no aparecen confundidos por el factor de búsqueda de tratamiento, como los estudios realizados en ambientes clínicos, y suelen incluir muestras grandes que permiten una mayor potencia estadísticas. En el caso de las muestras clínicas, los diagnósticos son realizados por profesionales, lo que supondría una mayor fiabilidad en el diagnóstico. No obstante, en ocasiones, los pacientes afectados de algún trastorno de ansiedad como pueden ser las fobias simples, que pueden ser significativamente incapacitantes, raramente buscan ayuda de un profesional, con lo cual los estudios realizados a nivel clínico podrían sobreestimar la prevalencia de ciertos trastornos de ansiedad e infraestimar la prevalencia de otros.

El primer trabajo de esta tesis tiene también limitaciones. Es posible que hubiera estudios que midan la prevalencia de ansiedad en personas mayores en España que no hayan sido detectados mediante la búsqueda en las bases de datos. Se ha detectado un

sesgo de publicación ligero en la evaluación del sesgo de publicación para la prevalencia-año y también para la prevalencia-vida. Por otra parte, las diferencias en los métodos diagnósticos utilizados para la evaluación de la ansiedad podrían haber requerido análisis por separado, pero dada la escasez de estudios hasta la fecha, no pudo realizarse.

La ansiedad en personas mayores supone una patología frecuente, también en España, aunque es cierto que en menor frecuencia que en el adulto más joven. Las diferencias en los métodos diagnósticos utilizados pueden contribuir a la variabilidad de los resultados en los estudios epidemiológicos. A ello se añaden las dificultades que en ocasiones tienen los clínicos para distinguir entre un tipo de ansiedad más adaptativo en la vejez de la ansiedad puramente patológica, tal vez porque a menudo las personas mayores e incluso los profesionales atribuyen síntomas de ansiedad al proceso normal de envejecimiento (Lenze y Wetherell, 2009). Lenze et al (Lenze *et al.*, 2011) recogían en su trabajo una serie de dificultades para el diagnóstico de ansiedad en el anciano, entre las que señalaban: la tendencia a minimizar síntomas, especialmente cuando son preguntados de una forma categórica, el uso de diversos términos para describir la sintomatología, atribuir los síntomas a enfermedades somáticas y presentar dificultad para recordar o identificar síntomas. Es por ello que resultaría conveniente mejorar las habilidades de los médicos en términos de reconocer y tratar los trastornos de ansiedad en las personas mayores.

Debido al envejecimiento de las sociedades occidentales, resulta crucial la realización de estudios epidemiológicos que permitan conocer la prevalencia de los trastornos mentales en personas mayores, con el fin de poder favorecer la prevención y el tratamiento de los mismos, disminuyendo así los costes, y contribuyendo, sobre todo, a la mejora de la calidad de vida.

El segundo trabajo de la presente tesis (ver apartado 1.2.2) pone de manifiesto que, comparado con los no casos, la ansiedad clínicamente significativa aumenta el riesgo de demencia casi en 3 veces. En el caso de los subcasos de ansiedad, no se alcanzó la significación estadística.

Como ya se había indicado, otros estudios previos habían recogido ya esta asociación entre la ansiedad y el riesgo de demencia, algunos de ellos incluso ajustando también por depresión como fue el caso de los estudios de Petkus *et al.*, (2016), Kasem *et al.*, (2018) o Acosta *et al.* (2018) entre otros. Sin embargo, este es el primer estudio en el que se usa el riesgo competitivo de muerte (Gooley *et al.*, 1999). Este modelo utilizado aporta ventajas sobre otros modelos tradicionales entre los que encuentra el de Kaplan-Meier o la regresión de Cox, ya que en estos no se tiene en cuenta los riesgos competitivos de muerte

y podrían sobreestimar el riesgo de una enfermedad en presencia de tasas elevadas de mortalidad, lo que se hace especialmente relevante en el caso de la edad avanzada (Berry *et al.*, 2010). Además, se controló por el efecto de la edad al inicio del estudio para el riesgo de demencia, como hicieron también en el estudio de Petkus *et al.*, (Petkus *et al.*, 2016). Así, usamos la edad exacta como escala de tiempo, en contraste con otros estudios anteriores que usaron el tiempo de estudio e incluyeron la edad como covariable en los modelos de regresión (de Bruijn *et al.*, 2014; Kassem *et al.*, 2018; Acosta *et al.*, 2018). El uso de la edad exacta es preferible para evitar un sesgo en la estimación del efecto en muestras de adultos mayores ya que la edad se asocia de forma bastante intensa con algunas covariables como podrían ser, entre otras, las enfermedades crónicas (Thiébaud *et al.*, 2004). En otros trabajos previos del proyecto ZARADEMP, ya se había documentado que el riesgo de demencia se incrementa de forma significativa con la edad (Lobo *et al.*, 2011).

En el caso del sistema de evaluación de la ansiedad, veíamos que la mayoría de estudios previos publicados (Gallacher *et al.*, 2009; Burton *et al.*, 2013; Petkus *et al.*, 2016; Kassem *et al.*, 2018; Acosta *et al.*, 2018) y también los incluidos en el meta-análisis de Gulpers *et al.*, (Gulpers *et al.*, 2016) utilizaron escalas y cuestionarios. Therrien y Hunsley (Therrien y Hunsley., 2012) concluyeron que en contraposición al GMS utilizado en nuestro estudio, la mayoría de los instrumentos carecían de suficiente evidencia psicométrica para garantizar su correcto uso en personas mayores. Además, en contraste con todos aquellos instrumentos que evaluaban síntomas de ansiedad, se ha evidenciado que el GMS-AGECAT detecta los casos susceptibles de requerir intervención clínica en la comunidad (Prina *et al.*, 2011; Copeland *et al.*, 2004). De Bruijn *et al.* (de Bruijn *et al.*, 2014), por su parte, utilizaron los criterios DSM-IV para diagnosticar ansiedad, afirmando que ni los síntomas de ansiedad ni los trastornos de ansiedad se asociaban con un riesgo elevado de demencia. Sin embargo, en este estudio, no se controló por el riesgo competitivo de muerte y los autores consideraban que la generalización de sus resultados a otras poblaciones era limitada, debido a las características especiales de la muestra.

Otro aspecto a destacar, es la ya planteada cuestión de si esta asociación encontrada entre la ansiedad y el riesgo de demencia pudiera ser debida a una fase preclínica de la demencia o que la ansiedad manifestada pudiera encuadrarse en el grupo de los síntomas prodrómicos más que tratarse de un factor de riesgo de demencia (Gulpers *et al.*, 2016; Donovan *et al.*, 2018). Nuestros hallazgos, no obstante, inclinan la balanza hacia la hipótesis de que la ansiedad puede constituir un factor de riesgo de demencia, ya que, al contrario que en otros estudios previos (de Bruijn *et al.*, 2014; Petkus *et al.*, 2016; Acosta *et al.*, 2018),

en nuestro estudio excluimos al inicio del estudio todos aquellos subcasos sugestivos de demencia (subcasos de acuerdo con la clasificación del AGE-CAT) con el fin de minimizar la posibilidad de incluir en la cohorte participantes con leves déficits cognitivos. Además, únicamente los casos de ansiedad y no los subcasos en nuestro estudio se asociaron de forma significativa con la demencia incidente. Si la ansiedad fuera un pródromo (Forsell *et al.*, 1993), sería esperable que también los subcasos de ansiedad se relacionaran con el desarrollo de la demencia en un periodo de seguimiento de 4,5 años. Además, de cara a tratar de inferir causalidad, consideramos que al menos algo de ansiedad podría relacionarse con quejas de déficit de memoria de forma precoz. Así en un análisis post hoc introdujimos en el modelo multivariante la cuestión del deterioro cognitivo subjetivo (Criterios GMS), pero los resultados no se vieron modificados de forma substancial (caso de ansiedad SHR=2,45; P=0,0045. Subcaso de ansiedad SHR=1,26; no significativa).

Existen varios mecanismos biológicos que podrían estar detrás de la relación entre la ansiedad y la demencia. En primer lugar, la ansiedad, que es equivalente a niveles elevados de estrés, daría lugar a unos niveles aumentados de cortisol en sangre de forma mantenida. En varios estudios realizados en pacientes mayores con trastorno de ansiedad generalizada se recogió que sus niveles de cortisol eran más elevados que en caso de controles sanos y se relacionaron con la gravedad de la clínica y con resultados peores en la evaluación neuropsicológica (Mantella *et al.*, 2008; Rosnick *et al.*, 2013). Además, el cortisol induce una sobreestimulación de los receptores de glucocorticoides en el lóbulo temporal medial que llevaría a una atrofia hipocampal (Sapolsky *et al.*, 2000; Erickson *et al.*, 2003). En estudios llevados a cabo en animales, niveles de cortisol elevados se relacionaron con un aumento en la formación de amiloide y en el acúmulo de proteína Tau (Green *et al.*, 2006).

Otra hipótesis se fundamenta en la relación de la ansiedad con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, especialmente accidentes cerebrovasculares y enfermedad coronaria (Sheps *et al.*, 2001; Lambiase *et al.*, 2014; Batelaan *et al.*, 2016). La ansiedad pondría en marcha diferentes reacciones fisiológicas entre las que se encuentra el aumento de la frecuencia cardíaca, la presión arterial, fenómenos de vasoconstricción y de aumento de la actividad plaquetaria, todas ellas asociadas con la enfermedad cardiovascular que podrían favorecer la aparición de demencia (Sheps *et al.*, 2001; Tully *et al.*, 2013).

En este punto también es preciso destacar el papel de la neuroinflamación, en la génesis de la demencia. Algunos estudios recogieron que trastornos relacionados con el estrés que incluía trastornos de ansiedad, existían niveles incrementados de citoquinas

como la IL-6 o el TNF (Furtado *et al.*, 2015). Estas citoquinas se han relacionado con déficits en el funcionamiento cognitivo (Reichenberg *et al.*, 2001).

Otra hipótesis planteada es la asociación de la ansiedad con la disminución de los niveles del Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) (Domingos da Silveira da Luz *et al.*, 2013). El BDNF se considera esencial para la plasticidad sináptica, necesaria para el aprendizaje y la memoria así como para la regeneración neuronal (Teixeira *et al.*, 2010). En relación a la neuroplasticidad, se ha visto que la ansiedad podría disminuirla (Vance *et al.*, 2010) favoreciendo de esta manera una disminución de la reserva cognitiva. La ansiedad también podría favorecer el envejecimiento celular (Perna *et al.*, 2016).

El segundo de los trabajos de la presente tesis cuenta con varias fortalezas. En primer lugar, el uso de una muestra representativa de la población, que incluye también individuos institucionalizados (Kelfve *et al.*, 2013). Además, los instrumentos utilizados han sido validados y la concordancia entre psiquiatras y el AGECAT en el diagnóstico fue alta en varios estudios y en varias poblaciones (Copeland *et al.*, 1986, Copeland *et al.*, 2002). Por otra parte, los resultados se ajustaron por depresión, en vista de la asociación frecuente entre esta patología y la ansiedad en la comunidad (Braam *et al.*, 2014).

También es preciso señalar varias limitaciones. En primera instancia, el abandono notable desde el muestreo hasta el inicio del estudio. No obstante, la tasa de abandono fue la esperada en el diseño (Lobo *et al.*, 2005) y en trabajos previos se argumentó que era similar a la de otros estudios epidemiológicos. Otra cuestión es que, a pesar de que el método de cribado utilizado se consideró bastante sensible en esta población (Lobo *et al.*, 1995), es posible que algún caso se hubiera escapado al diagnóstico. Como no podremos conocer si la asociación entre la ansiedad y la detección posterior de caso es la misma que la asociación entre la ansiedad y la demencia diagnosticada en este estudio, esta limitación resulta inevitable. El acuerdo sobre el diagnóstico de la demencia entre la evaluación del panel y el diagnóstico del hospital para los casos fue satisfactorio, pero no tenemos datos sobre el acuerdo para los no casos. Asimismo, resulta evidente que algunas personas con demencia incidente podrían haber fallecido antes de que pudieran ser examinadas en el seguimiento, lo que no permitió disponer tampoco de sus datos en referencia a la ansiedad. En vista de los informes que documentan un aumento de la mortalidad entre los ancianos con ansiedad (Miloyan *et al.*, 2016), cabría esperar que la muerte impidiera el desarrollo de la demencia en una proporción mayor de los casos de ansiedad que en los no casos. De no ser así, habría más casos incidentes de demencia entre los casos de ansiedad. En tales circunstancias, las conclusiones de este estudio se verían reforzadas. Por último, este

estudio, similar a los estudios examinados en el presente informe, no controló el uso de benzodiazepinas, antidepresivos u otros medicamentos psicotrópicos, que algunos estudios han asociado con un mayor riesgo de demencia (Gray *et al.*, 2016; Moraros *et al.*, 2017; Mawanda *et al.*, 2017).

En cuanto al tercer trabajo, el principal hallazgo consistió en que, en una muestra de adultos de 55 años y mayores, los que padecían ansiedad clínicamente relevante tuvieron un riesgo 3,9 veces superior de enfermedad de Alzheimer en un período de 4,5 años, en comparación con aquellos que no tenían ansiedad, una vez se ajustaba por diferentes variables entre las que se incluyó la depresión. Esta asociación no se encontró entre los individuos catalogados como subcasos de ansiedad. La FAP documentada sugirió la posible contribución de la ansiedad en un porcentaje considerable de casos (6,1%) de enfermedad de Alzheimer.

Estos resultados concuerdan con los recogidos por Becker *et al.* (Becker *et al.*, 2018) en su meta-análisis indicando una asociación positiva y significativa entre ansiedad y enfermedad de Alzheimer. No obstante, la magnitud de efecto recogida en nuestro estudio fue mayor, sugiriendo así la importancia de utilizar criterios clínicos para la ansiedad. En el estudio de de Bruijn *et al.* (de Bruijn *et al.*, 2014) no se encontró asociación significativa ni entre la ansiedad clínicamente significativa diagnosticada conforme a criterios DSM y la EA ni los síntomas de ansiedad y la EA, en una amplia muestra comunitaria a pesar de controlar por APOE-4. No obstante, en este trabajo (De Bruijn *et al.*, 2014) no ajustaron por el riesgo competitivo de muerte lo que podría explicar las discrepancias entre ambos estudios.

Al igual que ocurre con la depresión, todavía está vigente el debate de si la ansiedad es un factor de riesgo de EA o si puede ser más bien un marcador del proceso neurodegenerativo. Como veíamos anteriormente, la revisión sistemática de Gimson *et al.* (2018), destacó una asociación positiva entre ansiedad y riesgo de demencia durante un período de al menos 10 años, sugiriendo así que la ansiedad en edades medias de la vida se asocia con la demencia y apoyando de esta forma la hipótesis de que la ansiedad es un factor de riesgo más que un pródromo. Nuestro período de seguimiento es más breve, sólo 4,5 años, y nuestros hallazgos también apoyan la noción de que se trate de un factor de riesgo por varios motivos. En primer lugar, para minimizar la posibilidad de incluir en la cohorte individuos con deterioro cognitivo leve o muy leve, se excluyeron todos aquellos individuos catalogados como “subcasos” de deterioro cognitivo o demencia de acuerdo

con los criterios AGE-CAT. Además, en el análisis se controló por el estado cognitivo al inicio. Por último, se podría discutir que los individuos con ansiedad subclínica eran en realidad casos incidentes de EA (Forsell *et al.*, 1993), pero en nuestro estudio, sólo la ansiedad clínicamente significativa y no la ansiedad subclínica se asoció con EA. Si la ansiedad fuera prodrómica, cabría esperar que los subcasos de ansiedad desarrollasen demencia en un período de 4,5 años.

En relación a los mecanismos biológicos que podrían estar detrás de la asociación entre ansiedad y Enfermedad de Alzheimer se han apuntado distintas hipótesis, algunas de las cuales ya han sido señaladas al hacer referencia a la ansiedad como factor de riesgo de demencia global. Por una parte, la ansiedad podría disminuir la reserva cognitiva mediante una disminución de la neuroplasticidad (Vance *et al.*, 2010), y acelerar el envejecimiento cerebral, incluyendo un aumento en el depósito de placas de β -amiloide ($A\beta$) y ovillos neurofibrilares de proteína tau (Perna *et al.*, 2016). Además, elevados niveles de ansiedad en individuos que son $A\beta$ amiloide positivos se asocian con una progresión más rápida del deterioro cognitivo (Pietrzak *et al.*, 2015) así como una carga mayor de $A\beta$ se asocia con un aumento de los síntomas ansioso-depresivos a lo largo del tiempo en individuos cognitivamente sanos (Donovan *et al.*, 2012). En otros estudios se ha postulado que la ansiedad es una consecuencia conductual de la inflamación y el daño oxidativo en el sistema nervioso central (SNC) (Salim *et al.*, 2012) y existe una evidencia cada vez mayor del papel de la inflamación en el SNC en el desarrollo de la patología de la EA, incluyendo estadios precoces, antes incluso de la formación de las placas de amiloide (Cuello *et al.*, 2017). Algunos estudios (Raber, 2007) señalan que el alelo APOE-4 no solo se relacionaría con la EA sino también con niveles elevados de ansiedad. No obstante, hay estudios que no comparten esta hipótesis (Gallacher *et al.*, 2009). Otras de las hipótesis señaladas entre las que se encuentran la hipercortisolemia derivada del aumento de ansiedad ya han sido explicadas en apartados previos. En último lugar, las benzodiazepinas (tratamiento ampliamente utilizado para la ansiedad) han emergido como un posible factor de riesgo de EA según algunas publicaciones (Billioti de Gage, 2014).

El riesgo de EA asociado con la ansiedad podría ser diferente en función del subtipo de trastorno de ansiedad. A pesar de que todos los trastornos de ansiedad comparten el condicionamiento del miedo y se asocian con anormalidades en las interacciones corticales y subcorticales, cada trastorno de ansiedad se asociaría con alteración en regiones cerebrales distintas (Ferrari *et al.*, 2008). En ancianos, algunos estudios longitudinales han mostrado que el trastorno de ansiedad generalizada se relaciona especialmente con un peor

funcionamiento cognitivo, comparado con los sanos y con otros trastornos de ansiedad (agorafobia, trastorno de pánico o trastorno obsesivo compulsivo) (Potvin *et al.*, 2011). Todavía no se conoce si el riesgo de demencia y de enfermedad de Alzheimer es mayor en un tipo específico de trastorno de ansiedad con respecto a otros y se necesita más investigación a este respecto.

Los resultados de este estudio sugieren que la asociación entre ansiedad en personas mayores y EA es independiente de otras posibles variables de confusión como serían el nivel educativo, el nivel cognitivo, las comorbilidades médicas y especialmente la depresión. De esta forma, nuestros hallazgos apoyarían la idea de que la ansiedad actúa sobre el cerebro de forma diferente que la depresión, aunque esta afirmación requeriría investigarse en más profundidad en el futuro.

Este estudio cuenta con diferentes fortalezas, incluyendo una muestra representativa de la población que contiene también individuos institucionalizados, diseño longitudinal, el uso de instrumentos validados con lo que se obtiene elevada sensibilidad y especificidad a la hora de detectar los casos, el uso de la edad como escala de tiempo y la inclusión de los datos de mortalidad en el modelo de Fine y Gray para estudiar la ansiedad como factor de riesgo de EA. Además, esta fue la primera investigación utilizando un modelo de riesgo competitivo para estudiar la ansiedad como un factor de riesgo de EA, que, como ya se ha indicado, permite estimar el riesgo de forma más precisa que los modelos tradicionales (Kaplan-Meier y regresión de Cox) (Berry *et al.*, 2010).

Entre las limitaciones, cabe destacar los pocos sujetos con ansiedad clínicamente significativa que desarrollaron EA, la ausencia de datos referentes al APOE y el hecho de que el diagnóstico hospitalario de demencia no se completó en todos los casos. Además, no se controló por historia familiar de EA, ingesta excesiva de alcohol, tabaquismo ni uso de medicación psicotrópica. Las medicaciones con efectos positivos en los síntomas de ansiedad pudieron haber influido en los resultados de diferente forma. Además, algunos estudios han asociado el uso de medicación psicotrópica con un mayor riesgo de demencia (Shas *et al.*, 2016), pero otros autores (Burke *et al.*, 2017) argumentan que los ansiolíticos podrían neutralizar el riesgo asociado a la ansiedad de desarrollar EA. La tasa de individuos perdidos de la muestra que eran mayores y con puntuaciones más bajas en el MMSE, teóricamente tenían un riesgo mayor de desarrollar enfermedad de Alzheimer. No obstante, confiamos en que esto no haya influido de forma relevante en los resultados. Podría ser que algunos individuos que presentaran una EA incidente se hubieran perdido antes de haber podido ser examinados en el seguimiento y de los que no se conoce si tenían

ansiedad o no al inicio del estudio. El principal motivo de pérdidas en este estudio ha sido la mortalidad, lo que también se podría relacionar con las bajas puntuaciones en el MMSE y la discapacidad asociada. Algunos estudios publicados con anterioridad han recogido la relación, en personas de edad avanzada, entre ansiedad y deterioro cognitivo (Gulpers *et al.*, 2019), discapacidad (Kang *et al.*, 2017) y aumento de mortalidad (Miloyan *et al.*, 2016). Así, podría esperarse que el comienzo de deterioro cognitivo grave y la probabilidad de EA, o la mortalidad podrían ocurrir en una proporción mayor en los casos de ansiedad que en los no casos, de tal forma que si estas pérdidas no se hubieran producido podría ocurrir que hubiera más casos incidentes de EA entre los casos de ansiedad. En tales circunstancias, las conclusiones del presente estudio se verían reforzadas. Por último, la edad al inicio no se incluyó en el análisis como una covariable. Sin embargo, utilizamos una aproximación diferente, con la edad como escala-tiempo para evitar sesgos en las estimaciones (Thiébaud y Bénichou, 2004).

En relación al cuarto y último trabajo, cuando se atendía al perfil diferente de riesgo teniendo en consideración el sexo, la tasa de incidencia de demencia vascular fue significativamente más elevada en el caso de los hombres con ansiedad en contraposición a los no-ansiosos, lo que no ocurrió con las mujeres. Específicamente, el riesgo de demencia vascular fue 2,6 veces superior en los casos de ansiedad entre los hombres con respecto a los no casos cuando se ajustaba por las características sociodemográficas, los factores de riesgo vascular, es estado de salud, depresión y estado cognitivo al inicio. La asociación encontrada no fue estadísticamente significativa pero el tamaño del efecto fue casi “medio”, lo que quiere decir que es clínicamente significativo (Azüero, 2016). Este incremento de riesgo no fue hallado para los casos de ansiedad entre las mujeres. Hasta donde conocemos, este estudio y cuarto trabajo de la presente tesis, ha sido el primero en evaluar de forma independiente en función del sexo la asociación entre ansiedad y demencia vascular en una cohorte comunitaria de personas mayores.

La evidencia acerca de la relación entre ansiedad y demencia vascular sigue siendo todavía escasa. Así como la depresión ha sido ampliamente estudiada como un factor de riesgo de demencia vascular, documentando una asociación positiva (Cherbuin *et al.*, 2015), hay, hasta la fecha, muy pocos estudios que evalúen la relación entre la ansiedad y la demencia vascular y, las diferencias metodológicas entre ellos muchas veces los hacen difícilmente comparables. Recordemos las diferencias ente los criterios diagnósticos de

ansiedad en los estudios de Gallacher *et al* (2009) y Zilkens *et al* (2004) así como los diferentes períodos de seguimiento.

Hasta donde sabemos, este trabajo es el primero de los publicados en relación a esta cuestión, en utilizar un modelo de riesgo competitivo (Gooley *et al.*, 1999). Como se anotaba anteriormente, este modelo presenta una ventaja con respecto a otros tradicionales como pueden ser el de Kaplan Meier o la regresión de Cox y que no tienen en cuenta el riesgo competitivo de muerte, pudiendo así sobreestimar el riesgo de la enfermedad en presencia de altas tasas de mortalidad. De esta forma, este modelo es especialmente útil en estudios con personas mayores (Berry *et al.*, 2010). Para apoyar esto último, un análisis secundario en este estudio ha mostrado que, de acuerdo con el test Kochar-Lam-Yip (Kochar *et al.*, 2002), el riesgo de muerte fue significativamente mayor que el riesgo de demencia vascular ($p < 0,001$). Además, cuando controlamos por el efecto de la edad en el riesgo de demencia vascular al inicio, y a diferencia con otros estudios previos que usan el tiempo en el estudio e incluyen la edad como una variable en el modelo de regresión (Gallacher *et al.*, 2009; Zilkens *et al.*, 2014), utilizamos la edad exacta como escala de tiempo. La edad exacta se prefiere como escala de tiempo para evitar sesgos en las estimaciones del efecto en muestras con personas mayores debido a que la edad se asocia intensamente con algunas variables como pueden ser las enfermedades crónicas (Thiébaud t Bénichou, 2004). Y como ya se había indicado, en esta misma muestra se documentó que el riesgo de demencia se incrementaba de forma significativa conforme lo hacía la edad (Lobo *et al.*, 2011).

La demencia vascular puede ser el resultado de un infarto único estratégico, infartos corticales o lacunares múltiples o lesiones microvasculares en zonas del cerebro que son críticas para la función cognitiva (O'Brien y Thomas, 2015). La mayoría de los estudios han sugerido que tanto la prevalencia y la incidencia de demencia vascular (Podcasy *et al.*, 2016; Rizzi *et al.*, 2014; Di Carlo *et al.*, 2002) así como la frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular que son factores de riesgo para la demencia vascular (fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, arterioesclerosis, obesidad y diabetes) son más frecuentes en hombres que en mujeres (Podcasy *et al.*, 2016). De esta forma, podría suponerse que esta mayor vulnerabilidad a padecer demencia vascular entre los hombres podría haber influido significativamente en los resultados de nuestro trabajo, especialmente el incremento de riesgo de demencia vascular entre los hombres con ansiedad. Sin embargo, el análisis se controló por los factores de riesgo cardiovascular, lo que sugiere que la ansiedad podría ser un factor de riesgo independiente.

Se han descrito varios mecanismos biológicos que podrían explicar la relación entre la ansiedad y el aumento de riesgo de demencia vascular. Las lesiones cerebrovasculares que afectan a regiones cerebrales críticas están implicadas en el desarrollo de la demencia vascular (O'Brien y Thomas, 2015) y pueden venir ocasionadas por distintas etiologías (cardíacas, sistémicas o cerebrovasculares primarias) (Iadecola *et al.*, 2019). La ansiedad, por su parte, se ha relacionado con un aumento de riesgo tanto de enfermedades cardiovasculares como cerebrovasculares como el ictus, el infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardíaca o la muerte súbita (Emdin *et al.*, 2016; Batelaan *et al.*, 2016). Hay varias hipótesis acerca del por qué la ansiedad favorecería las enfermedades cardiovasculares entre las que se incluyen tanto las relacionadas con el estilo de vida como con mecanismos fisiológicos. Las personas que padecen ansiedad se ha visto que son más propensas a tener hábitos de vida menos saludables, entre los que se incluyen una dieta rica en colesterol, dieta con mayor aporte calórico, estilo de vida sedentario y descenso de la actividad física, así como mayor consumo de tóxicos (Celano *et al.*, 2016). La ansiedad también se ha relacionado con un aumento en los marcadores inflamatorios, cambios en el endotelio vascular y aumento de la agregación plaquetaria, lo que podría favorecer la ocurrencia de eventos cardiovasculares (Batelaan *et al.*, 2016; Celano *et al.*, 2016). En una revisión sistemática, la ansiedad se asoció con reducción significativa de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, y este efecto fue independiente del uso de medicación y de otra comorbilidad médica o psiquiátrica (Chalmers *et al.*, 2014). De esta forma, todos estos mecanismos fisiológicos y comportamentales explicarían por qué los trastornos de ansiedad podrían aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares (Celano *et al.*, 2016). Además, como se ha apuntado previamente en otros apartados de esta tesis, la ansiedad se relaciona con niveles elevados de glucocorticoides (Raglan *et al.*, 2017) que, a su vez, incrementarían el riesgo de enfermedades cardiovasculares (Burford *et al.*, 2017).

Entre las principales fortalezas de este trabajo se encuentran el haber incluido una muestra representativa poblacional que también incluyó participantes institucionalizados, el uso de instrumentos revalidados internacionalmente y el hecho de que el sistema diagnóstico AGECAT ha mostrado tener relevancia clínica en la población anciana (Copeland *et al.*, 1986). Se incluyeron también los datos actuales de mortalidad en el modelo de Fine y Gray para estudiar la ansiedad como factor de riesgo de demencia vascular. Consideramos que evaluar los factores protectores y de riesgo de forma separada en hombres y mujeres podrían acelerar la investigación etiológica en el campo de la demencia y específicamente de la demencia vascular. Así, los resultados de este estudio podrían

implicar que las posibles intervenciones preventivas en demencia vascular en relación a la ansiedad podrían ser adaptadas a los hombres y a las mujeres de forma independiente.

Este trabajo también cuenta con limitaciones. El diagnóstico realizado en el hospital no fue completo para todos los casos de demencia y no se dispuso de datos referentes a la apolipoproteína E. A diferencia de los trabajos previos incluidos en esta tesis (ver apartado 1.2.2. y apartado 1.2.3) en esta ocasión no diferenciamos entre casos y subcasos de ansiedad debido al bajo número de casos de demencia vascular incidente (N=14), lo que no permitía realizar la comparación entre subgrupos de ansiedad. Así, la potencia estadística fue baja y no se alcanzó la significación estadística. Además, no se controló por el uso de medicación psicotrópica, y como ya hemos apuntado en varias ocasiones a lo largo de esta memoria, algunos estudios han hallado asociación entre el uso de psicotrópicos y un riesgo incrementado de demencia (Shash *et al.*, 2016). No se incluyó el uso de estatinas en los modelos, pero ninguno de los casos incidentes de demencia vascular las tomaba. La depresión no se incluyó en los modelos referentes a los hombres, pero ningún caso de demencia vascular incidente sufría de depresión al inicio; de la misma manera el uso de tabaco no fue incluido en el modelo femenino porque ningún caso de demencia vascular en mujeres fumaba.

9. CONCLUSIONS

1. Prevalence of anxiety in older people is high in Spain. The estimates provided are consistent with those published previously in the literature, in relation to data available in countries with similar characteristics in Europe. To date, no study synthesizing the available epidemiological information on anxiety in this age group had been conducted in Spain (1.2.1 *Meta-analysis*).
2. Due to the aging of the population, it is crucial to carry out epidemiological studies that allow us to determine the prevalence of mental disorders in older people to guide policy-makers in improving their prevention and treatment, thus reducing costs and enhancement of older people's quality of life. (1.2.1 *Meta-analysis*)
3. Further epidemiological studies are needed to investigate the proportion of different anxiety disorder subtypes (GAD, PD, Post-traumatic stress disorder, Obsessive compulsive disorder) as well as their co-occurrence with other mental and physical disorders among Spanish older adults, since each of them might present a different prognosis, thus requiring tailored treatments. (1.2.1 *Meta-analysis*)
4. Incident rate of dementia was almost 3 times higher in cases of clinically significant anxiety compared to non-cases. (1.2.2 *Anxiety as a risk factor for dementia*)
5. Clinically significant anxiety confers a 2.7 fold increased risk of dementia, even when adjusted for depression and using a competitive risk model that minimizes the likelihood of overestimating disease risk in the presence of high mortality rates (1.2.2 *Anxiety as a risk factor for dementia*)
6. The association between subcases of anxiety at baseline and dementia risk did not reach statistical significance. (1.2.2 *Anxiety as a risk factor for dementia*)
7. Clinically significant anxiety, but not subclinical anxiety, was associated with an increased risk of AD in study subjects, even after controlling for confounding factors (1.2.3 *Anxiety as a risk factor for Alzheimer's disease*)
8. Incidence rate of vascular dementia in men, but not in women, was significantly higher (more than 3 times) among anxious individuals compared to non-anxious individuals, after being controlled for risk factors in older people, including cardiovascular risk factors, depression and cognitive status. (1.2.4 *Anxiety as a risk factor for Vascular dementia*)
9. Risk of vascular dementia was 2.6 times higher in "anxious" men compared to non-anxious men. Although this association did not reach statistical significance, the effect size was rated as medium, which implies that is considered clinically

significant. No association was found for women (*1.2.4 Anxiety as a risk factor for Vascular dementia*)

10. Although casual relationships cannot be established with certainty, our findings may suggest studies that assess whether effective treatment of anxiety could prevent or delay the development of dementia and specifically its more prevalent subtypes: Alzheimer's disease and Vascular dementia. The different gender risk profile found in case of Vascular dementia may also have implications for its prevention. (*1.2.2. Anxiety as a risk factor for dementia; 1.2.3 Anxiety as a risk factor for Alzheimer's disease; 1.2.4 Anxiety as a risk factor for Vascular dementia*).

10. BIBLIOGRAFÍA

- Abellán-García A, Ayala-García A, Pujol-Rodríguez R. Un perfil de las personas mayores en España. Indicadores estadísticos básicos. *Inf Envejec en Red* 2017; 15: 48.
- Acosta I, Borges G, Aguirre-Hernández R, Sosa AL, Prince M, 10/66 DEMENTIA RESEARCH GROUP. Neuropsychiatric symptoms as risk factors of dementia in a Mexican population: a 10/66 Dementia Research Group study. *Alzheimers Dement*. 2018; 14: 271-9.
- Aevarrsson O, Svanborg A, Skoog I. Seven-year survival rate after age 85 years: relation to Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol* 1998; 55(9): 1226-32.
- Alvarez-Solar M, De-Alaiz-Rojo A, Brun-Gurpegui E, *et al*. Functional capacity of patients over 65 according to the Katz index. Reliability of the method. *Aten Primaria* 1992; 10: 812-6.
- Ausín B, Muñoz M, Santos-Olmo AB, Pérez-Santos E, Castellanos MA. Prevalence of mental disorders in the elderly in the Community of Madrid: Results of the Mentdis_ICF65+ Study. *Span J Psychol* 2017; 20(e6): 1-11.
- Azuero A. A note on the magnitude of hazard ratios. *Cancer* 2016; 122(8): 1298-99.
- Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet* 2011; 377(9970): 1019-31.
- Batelaan NM *et al*. Anxiety and new onset of cardiovascular disease: critical review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 2016. 208(3): 223-31.
- Baxter AJ, Scott KM, Vos T, Whiteford HA. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychol Med*. 2013; 43: 897- 910.
- Beauquis J, Vinuesa A, Pomillo C, Pavia P, Galvan V, Saravia F. Neuronal and glial alterations, increased anxiety and cognitive impairment before hippocampal amyloid deposition in PDAPP mice, model of Alzheimer's disease. *Hippocampus* 2014; 24: 257-69.
- Becker E, Orellana-Ríos CL, Lahmann C, Rücker G, Bauer J, Boeker M. Anxiety as a risk factor of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Br J Psychiatry* 2018; 213(5): 654-60.
- Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994; 1088-101.
- Berry SD, Ngo L, Samelson EJ, Kiel DP. Competing risk of death: an important consideration in studies of older adults. *J Am GeriatrSoc* 2010; 58: 783-7.
- Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, *et al*. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ* 2014; 349: g5205.
- Boot BP, Orr CF, Ahlskog JE, *et al*. Risk factors for dementia with Lewy bodies: a case-control study. *Neurology*. 2013; 81: 833-40.

- Braak H, Zetterberg H, Del Tredici K, Blennow K. Intraneuronal Tau aggregation precedes diffuse plaque deposition, but amyloid-B changes occur before increases of tau in cerebrospinal fluid. *Acta Neuropathol* 2013; 129 (2): 207-220.
- Braam AW, Copeland JR, Delespaul PA, Beekman AT, Como A, Dewey AM, *et al.* Depression, subthreshold depression and comorbid anxiety symptoms in older Europeans: results from EURODEP concerted action. *J Affect Disord.* 2014; 155: 266-72.
- Brenes GA, Guralnik JM, Williamson JD, Fried LP, Simpson C, Simonsick EM *et al.* The influence of anxiety on the progression of disability. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:34-9.
- Bruce SE, Yonkers KA, Otto MW, Eisen JL, Weisberg RB, Pagano M, *et al.* Influence of psychiatric comorbidity on recovery and recurrence in generalized anxiety disorder, social phobia, a panic disorder: a 12-year prospective study. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1179-87.
- Bryant C, Jackson H, Ames D. The prevalence of anxiety disorders in older adults: methodological issues and a review of the literature. *J Affect Disord* 2008; 109:233-50.
- Burford NG, Webster NA, Cruz-Topete D. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis modulation of glucocorticoids in the cardiovascular system. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 2150.
- Burke SL, O'Driscoll J, Alcide A, Li T. Moderating risk of Alzheimer's disease through the use of anxiolytic agents. *Int J Geriatr Psychiatry* 2017;32:1312-21.
- Burke SL, Cadet T, Alcide A, O'Driscoll J, Maramaldi P. Psychosocial risk factors and Alzheimer's disease: the associative effect of depression, sleep disturbance and anxiety. *Aging Ment Health* 2018; 22(12): 1577-84.
- Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg.* 2011; 128: 305-10.
- Burton C, Campbell P, Jordan K, Strauss V, Mallen C. The association of anxiety and depression with future dementia diagnosis: a case-control study in primary care. *Family practice* 2013; 30(1): 25-30.
- Byers AL, Yaffe K, Covinsky KE, Friedman MB, Bruce ML. High occurrence of mood and anxiety disorders among older adults. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67(5):489-95.
- Canuto A, Weber K, Baertschi M, Andreas S, Volkert J, Dehoust M, *et al.* Anxiety disorders in old age: psychiatric comorbidities, quality of life, and prevalence according to age, gender, and country. *Am J Geriatr Psychiatry* 2018; 26: 174-85.
- Carreira Capeáns C, Facal D. Ansiedad en las personas mayores de 50 años. Datos de un estudio representativo de la población mayor en España [Anxiety in a representative sample of the Spanish population over 50 years-old]. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2017; 52: 197-200.
- Cassidy KA, Rector NA. The silent geriatric giant: anxiety disorders in late life. *Geriatr Aging* 11, 150-6.
- Celano CM, Daunis DJ, Lokko HN, Campbell KA, Huffman JC. Anxiety disorders and cardiovascular disease. *Curr Psychiatry Resp* 2016; 18: 101.

- Chan WC, Lam LW, Tam CW, Lui VW, Leung GT, Lee AT et al. Neuropsychiatric symptoms are associated with increased risks of progression to dementia: a 2-year prospective study of 321 Chinese older persons with mild cognitive impairment. *Age Ageing*, 2011. 40(1): 30-35.
- Chan KY, Wang W, Wu JJ, Liu L, Theodoratou E, Car J, Middleton L, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013; 381: 2016-23.
- Cherbuin N, Kim S, Anstey KJ. Dementia risk estimates associated with measures of depression: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015; 5:e00885
- Copeland JR, Dewey ME, Griffiths-Jones HM. A computerized psychiatric diagnostic system and case nomenclature for elderly subjects: GMS and AGE-CAT. *Psychol Med*. 1986; 16(1): 89-99.
- Copeland JR, Dewey ME, Wood N, Searle R, Davidson I A, McWilliam C. Range of mental illness among elderly in the community. Prevalence in Liverpool using the GMS-ACEGAT Package. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 815-2
- Copeland JR, Beekman ATF, Braan AW *et al*. Depression among older people in Europe: the EURODEP studies. *World Psychiatry* 2004; 3: 45-9.
- Cuello AC. Early and late CNS inflammation in Alzheimer's disease: two extremes of a continuum? *Trends Pharmacol Sci* 2017; 38(11): 956-66.
- Damián J, Valderrama-Gama E, Rodríguez-Artalejo F, Martín-Moreno JM. Health and functional status among elderly individuals living in nursing homes in Madrid. *Gac Sanit*. 2004; 18(4): 268-74.
- de Bruijn RF, Direk N, Mirza SS, *et al*. Anxiety is not associated with the risk of dementia or cognitive decline: The Rotterdam Study. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2014. 22(12): 1382-90.
- De la Cámara C, Saz P, López-Antón R, Ventura T, Día JL, Lobo L. Depression in the elderly community: I. Prevalence by different diagnostic criteria and clinical profile. *Eur J Psychiatry* 2008; 22(3): 131-140.
- de Lijster JM, Dierckx B, Utens EMWJ, Verhulst FC, Zieldorff C, Dieleman GC, et al. The age of onset of anxiety disorders. *Can J Psychiatry* 2017; 62: 237-46.
- De Pedro-Cuesta J, Virués-Ortega J, Vega S, Seijo-Martinez M, Saz P, Rodríguez F, et al. Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: a reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurol* 2009;9: 55.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986; 7: 177-88.
- Dewey ME, Copeland JRM, Lobo A, Saz P, Dia JL. Computerized diagnosis from a standardized history schedule: a preliminary communication about the organic section of the HAS-AGE-CAT system. *Int J Geriatr Psychiatry* 1992; 7: 443-6.

- Dewey ME, Copeland JRM. Diagnosis of dementia from the history and aetiology schedule. *Int J Psychiatry* 2001; 16: 912-7.
- Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, Lepore V, Bracco L, Maggi S et al. Incidence of dementia, Alzheimer's disease and Vascular dementia in Italy. The ILSA study. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 41-48.
- Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF 3rd. Late 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: 329-335.
- Domingos da Silveira da Luz AC, *et al.* Translational findings on brain-derived neurotrophic factor and anxiety: contributions from basic research to clinical practice, *Neuropsychobiology*. 2013; 68(3): 129-38.
- Donovan NJ, Locascio JJ, Marshall GA *et al.* Longitudinal association of amyloid beta and anxious-depressive symptoms in cognitively normal older adults. *Am J Psychiatry* 2018; 175: 530-7.
- Dye C, Boerma T, Evans D, Harries A, Lienhart C, Mc Mannus J et al. Informe sobre la salud en el mundo 2013. Investigaciones para una cobertura sanitaria universal. World Health Organization. In: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22233es/s22233es.pdf>
- Egger M, Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by simple, graphical test. *BMJ* 2015; 315: 629-34.
- Emdin CA, Oduyato A, Wong CX, Tran J, Hsiao AJ, Hunn BH. Meta-analysis of anxiety as a risk factor of cardiovascular disease: critical review and meta-analysis. *Am J Cardiol* 2016; 118: 511-9.
- Erikson K, Drevets W, Schulkin J. Glucocorticoid regulation of diverse cognitive functions in normal and pathological emotional states. *Neurosci Biobehav Rev*, 20027(3): 233-46.
- Ferrari MC, Busatto GF, McGuire PK, Crippa JA. Structural magnetic resonance imaging in anxiety disorders: an update of research findings. *Braz J Psychiatry* 2008; 30(3): 251-64.
- Fiest KM, Jetté N, Roberts JI, Maxwell CJ, Smith EE, Black SE, et al. The prevalence and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Can J Neurol Sci* 2016; 43 (Suppl 1): S3-50.
- Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the sudistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999; 94: 496-509.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatry Res*. 1975; 12: 189-98.
- Forsell Y, Jorm AF, Winblad B. Variation in psychiatric and behavioral symptoms at different stages of dementia: data from physicians' examinations and informants' reports. *Dementia* 1993; 4: 282-6.
- Furtado M and Katzman MA. Neuroinflammatory pathways in anxiety, posttraumatic stress, and obsessive compulsive disorders. *Psychiatry Res*. 2015; 229(1-2):37-48.

- Gallacher J, Bayer A, Fish M, *et al.* Does anxiety affect risk of dementia? Findings from the Caerphilly Prospective Study. *Psychosomatic medicine* 2009; 71(6): 659-66.
- Gannon OJ, Robinson LS, Custozzo AJ, Zuloaga KL. Sex differences in risk factors for vascular contributions to cognitive impairment and dementia. *Neurochem Int* 2019; 127: 38-55.
- Garín N, Olaya B, Perales J, Moneta MV, Miret M, Ayuso-Mateos JL *et al.* Multimorbidity patterns in a national representative sample of Spanish adult population. *PlosOne*. 2014; 9(1): e84794.
- Gavrila D, Antúnez C, Tormo MJ, Carles R, García-Santos JM, Parrilla G, *et al.* Prevalence of dementia and cognitive impairment in Southeastern Spain: the Ariadna study. *Acta Neurol Scand* 2009; 120: 300-7.
- Gimson A, Schlosser M, Huntley JD, *et al.* Support for midlife anxiety diagnosis as an independent risk factor for dementia: a systematic review. *BMJ Open* 2018; 8: e019399
- Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med* 1999; 18: 695-706.
- Gracia-García P, De La Cámara C, Santabárbara J, López-Antón R, Quntanilla MA, Ventura T, *et al.* Depression and incident Alzheimer's Disease: the impact of depression severity. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015; 23(2): 119-29.
- Grasset L, Brayne C, Joly P, Jacqmin-Gadda H, Peres K, Foubert- Samier A, *et al.* Trends in dementia incidence: evolution over a 10-year period in France. *AlzheimersDement* 2016; 12: 272-80.
- Gray SI, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA *et al.* Benzodiazepine use an risk of incident dementia or cognitive decline: a prospective population based study. *BMJ* 2016; 352: i90.
- Green KN, *et al.* Glucocorticoids increase amyloid-beta and tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2006. 26: 9047-56.
- Grenier S, Preville M, Boyer R, O'Connor K, Béland SG, Potvin O *et al.* The impact of DSM-IV symptom and clinical significance criteria on the prevalence estimates of subthreshold and threshold anxiety in the older adult population. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; 19: 316-26.
- Gulpers B, Ramakers I, Hamel R, Köhler S, Oude Voshaar R, Verhey F. Anxiety as a predictor for cognitive decline and dementia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2016; 24(10): 823-42.
- Gulpers BJA, Oude Voshaar RC, Van Boxtel MPJ, Verhey FRJ, Köhler S. Anxiety as a risk factor for cognitive decline: a 12-year follow-up cohort study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2019; 27(1): 42-52.
- Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia a cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974; 304: 207-9.

- Haro JM, Palacín C, Vilagut G, Martínez M, Bernal M, Luque I et al. Prevalence of mental disorders and associated factors: results from the ESEMeD-Spain Study. *Med Clin (Barc)*. 2006; 126(12): 441-51.
- Hendrie HC, Ogunniyi A, Hall KS, Baiyewu O, Unverzagt FW, Gureje O, et al. Incidence of dementia and Alzheimer disease in two communities: Yoruba residing in Ibadan, Nigeria, and African Americans residing in Indianapolis, Indiana. *JAMA* 2001; 285: 739-47.
- Henriks GJ, *et al.* Agoraphobic conditions in old and young patients with panic disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2010. 18; 1155-8.
- Higgins JP, Grenn S. *Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions*. John Wiley and sons. West Sussex. 2011.
- Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002; 21: 1539-58.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003; 327: 557-60.
- Iadecola C, Duering M, Hachinski V, Joutel A, Pendlebury ST, Schneider JA et al. Vascular cognitive impairment and dementia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 3326-44.
- Jessen F, Wolfgruber S, Wiese B, Bickel H, Mosch E, Kaduszkiewicz H, et al. AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment. *Alzheimers Dement* 2014; 10: 76-83.
- Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology*. 1998; 728-3
- Kang HJ, Bae KY, Kim SW, Shin HY, Shin IS, Yoon JS et al. Impact of anxiety and depression on physical health condition and disability in an elderly Korean population. *Psychiatry Investig* 2017; 14(3): 240-8.
- Karsten J, Pennix BW, Verboom CE, Nolen WA, Hartman CA. Course and risk factors of functional impairment in subthreshold depression and anxiety. *Depress Anxiety* 2011; 30: 386-94.
- Kassem AM, Ganguli M, Yaffe K, Hanlon JT, López OL, Wilson JW, *et al.* Anxiety symptoms and risk of dementia and mild cognitive impairment in the oldest old women. *Aging Ment Health*. 2018; 22: 474-82.
- Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MV. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963; 185: 914-9.
- Kelfve S, Thorslund M, Lennartsson C. Sampling and non-response bias on health-outcomes in surveys of the oldest old. *Eur J Ageing* 2013; 10: 237- 45.
- Kessler RC, *et al.* Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 2005. 62(6): 593-602.

- Kingston A, Jagger C. Review of methodologies of cohort studies of older people. *Age Ageing* 2018; 47(2):215-9.
- Kochar SC, Lam KF, Yip PS. Generalized supremum test for equality of cause specific hazard rates. *Lifetime Data Anal* 2002; 8: 277-88.
- Kuller LH, Lopez OL, Jagust WJ, Becker JT, DeKosky ST, Lyketsos C, et al. Determinants of vascular dementia in the Cardiovascular Health Cognition Study. *Neurology* 2005; 64: 1548-52.
- Kumfor F, Halliday GM, Piguet O. Clinical aspects of Alzheimer' s disease. *Adv Neurobiol.* 2017; 15:31-53.
- Kvaal K, McDougall FA, Brayne C, Matthews FE, Dewey ME. Co-occurrence of anxiety and depressive disorders in a community sample of older people: results from the MRC CFAS (Medical Research Council Cognitive Function and Ageing study). *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 229-37.
- Lambiase MJ, Kubzansky LD, Thurston RC. Prospective study of anxiety and incident stroke. *Stroke.*, 2014, 45(29): 438-44
- Lau J, Ionnadis JP, Terrin N, Schmid CH, Olkin I. The case of the misleading funnel plot. *BMJ.* 2006; 597-600.
- Launer LJ. European studies on the incidence of dementing diseases. EURODEM Incidence Conferences. Bordeaux, France, 1989 and Cambridge, UK, 1990. *Neuroepidemiology* 1992; 11: 1-122.
- Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9: 179-86.
- Lenze EJ, Wetherell JL. Bringing the bedside to the bench and then to the community: a prospectus for intervention research in late-life anxiety disorders. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2009; 24: 1-14.
- Lenze EJ, Wetherell JL, Andreescu C. Anxiety disorders. In: Coffey C, Cummings J (Eds.) *Textbook of Geriatric Neuropsychiatry.* American Psychiatric Publishing, Inc, Washington DC. 2011.
- Li XX, Li Z. The impact of anxiety on the progression of mild cognitive impairment to dementia in Chinese and English data bases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018; 33: 131-40.
- 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: 497-506.
- Lobo A, Saz P, Marcos G *et al.* Revalidation and standardization of the cognition mini-exam (first Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the general geriatric population. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 767-74.

- Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000; 54 (Suppl 5): S4-9.
- Lobo A, Saz P, Marcos G *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: 40-54.
- Lobo A, Saz P, Marcos G, et al. Prevalence of dementia in a southern European population in two different time periods: the ZARADEMP Project. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116: 299-307.
- Lobo A, López-Antón R, Santabábara 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: 372-83.
- Lobo A, Bueno-Notivol J, de La Camara C, Santabarbara J, Marcos G, Gracia-García P, et al. Clinically relevant anxiety and risk of dementia and Alzheimer's disease. *J Psychosom Res* 2017; 97:158-9.
- Loney PI, Chambers I, Bennet KJ, Roberts JG, Stratford PW. Critical appraisal of the health research literature: prevalence or incidence of a health problem. *Chronic Dis Can* 1998; 19: 170-6.
- Mah L, Binns MA, Steffens DC. Anxiety symptoms in amnesic mild cognitive impairment are associated with medial temporal atrophy and predict conversion to Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2015. 23(5): 466-76.
- Mantella RC, *et al.* Salivary cortisol is associated with diagnosis and severity of late-life generalized anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 2008. 33(6): 773-81.
- Marchant NL, Howard RJ. Cognitive debt and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2015; 44: 755-70.
- Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, Bond J, Jagger C, Robinson L et al. A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet*. 2013; 382 (9902): 1405-12.
- Mawanda F, Wallace RB, McCoy K, Abrams TE. PTSD, psychotropic medication use, and the risk of dementia among US veterans: a retrospective cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65: 1043-50.
- Miloyan B, Bulley A, Bandeen-Roche K, Eaton WW, Gonçaves-Bradley DC. Anxiety disorders and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016; 51: 1467-75.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009; 6: e1000097.
- Moraros J, Nwanko C, Patten SB, Mousseau DD. The association of antidepressant drug usage with cognitive impairment or dementia, including Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety* 2017; 34: 217-26.

- Mortmais M, Abdennour M, Bergua V, Tzourio C, Ber C, Gabelle A, Akbaraly TN. Anxiety and 10-year risk of incident dementia- an association shaped by depressive symptoms: results of the prospective Three-City Study. *Front Neurosci* 2018; 12(248): 1-9.
- Navarro-Mateu F, Tormo MJ, Salmerón D, Vilagut G, Navarro C, Ruíz-Merino G et al. Prevalence of mental disorders in the South-East of Spain, one of the European regions most affected by the economic crisis: the cross-sectional PEGASUS-Murcia Project. *Plos One*. 2015; 10(9): e0137293.
- Neuropathology Group. Medical Research Council Cognitive F. Aging S. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet* 2001; 357(9251): 169-75.
- Niu H, Alvarez-Ivarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurología* 2017; 32: 523-32.
- Norton J, Ancelin ML, Stewart R, Berr C, Ritchie K, Carrière I. Anxiety symptoms and disorder predict activity limitations in the elderly. *J Affect Disord* 2012; 141: 276-85.
- Norton S., *et al.* Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*, 2014; 13: 788-94.
- O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *Lancet* 2015; 386: 1698-706.
- O'Connor DW, Parslow RA. Mental health scales and psychiatry diagnoses: responses to GHQ-12, K-10, and CIDI across the lifespan. *J Affect Disord* 2008; 109: 233-250.
- OMS. Salud Mental en el trabajo. 2017. In: http://www.who.int/mental_health/in_the_workplace/es/
- Palmer K *et al.* Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*, 2007. 68(19): 1596-602.
- Perna G, Iannone G, Alciati A, Caldirola D. Are anxiety disorders associated with accelerated aging? A focus on neuroprogression. *Neural Plast*. 2016: 8457612.
- Petkus AJ, Reynolds CA, Wetherell JL, *et al.* Anxiety is associated with increased risk of dementia in older Swedish twins. *Alzheimers Dement*. 2016; 12: 399-406.
- Pietrzak RH *et al.* Anxiety symptoms, cerebral amyloid burden and memory decline in healthy older adults without dementia: 3-year prospective cohort study. *Br J Psychiatry*, 2014. 204: 400-1.
- Pietrzak RH, Lim YY, Neumeister A, *et al.* Amyloid-beta, anxiety, and cognitive decline in preclinical Alzheimer disease: a multicenter, prospective cohort study. *JAMA Psychiatry*, 2015; 72: 284-91.
- Pietrzak RH, Lim YY, Neumeister A, Ames D, Ellis KA, Harrington K, et al. Australian imaging, biomarkers, and lifestyle research group. *JAMA Psychiatry* 2015; 72(3): 284-91.

- Pintlie M. *Competing risks: a practical perspective*. Chichester: Wiley. 2006.
- Podcasy JL, Epperson NE. Considering sex and gender in Alzheimer disease and other dementias. *Dialogues Clin Neurosci* 2016; 18: 437-45.
- Potvin O, Hudon C, Dion M, Grenier S, Prévaille M. Anxiety disorders, depressive symptoms and cognitive impairment no dementia in community-dwelling older men and women. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011; 26(10): 1080-88.
- Prina AM, Ferri CP, Guerra M, Brayne C, Prince M. Prevalence of anxiety and its correlates among older adults in Latin America, India and China: cross-cultural study. *Br J Psychiatry* 2011; 199: 485-91.
- Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M, World Alzheimer Report 2014. Dementia and Risk Reduction. An analysis of protective and modifiable risk factors. *Alzheimer's Disease International* 2014. Disponible online: <http://www.alz.co.uk/%20research/WorldAlzheimerReport2014.pdf>. (consultado el 20 de junio de 2020).
- Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in bioestadistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med* 2007; 26: 2389-430.
- Qiu C, von Strauss E, Backman L, et al. Twenty-year changes in dementia occurrence suggest decreasing incidence in central Stockholm, Sweden. *Neurology* 2013; 80:1888-94.
- Raber J. Role of apolipoprotein E in anxiety. *Neural Plast* 2007; 91236.
- Raglan GB, Schmidt LA, Schulkin J. The role of glucocorticoids and corticotrophin-releasing hormone regulation on anxiety symptoms and response to treatment. *Endocr Connect* 2017; 6: R1-R7.
- Remes O, Brayne C, van der Line R, Lafortune L. A systematic review of reviews on the prevalence of anxiety disorders in adult populations. *Brain and Behaviour* 2016; 6(7): e00497.
- Reichengerg A, *et al.* Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58(5): 445-52.
- Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 908915.
- Rosenthal R. The "file drawer problem" and tolerance for null results. *Psychol Bull*. 1979; 86: 638-41.
- Rosnick CB, *et al.* Association of cortisol with neuropsychological assessment in older adults with generalized anxiety disorder. *AgingMentHealth*, 20117(4): 432-40.
- Salim S, Chugh G, Asghar M. Inflammation in anxiety. *Adv Protein Chem Struct Biol* 2012; 88: 1-25.

- Santabábara J, Lipnicki DM, Villagrasa B, Lobo E, Lopez-Anton R. Anxiety and risk of dementia: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Maturitas* 2019; 14-20.
- Sapolsky, RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 2000. 57: 925-35.
- Saz P, Día JL, De la Cámara C, Carreras S, Marcos G, Lobo A. Reliability and validity of the Spanish version of the GMS-AGECAT Package for the assessment of dementia and cognitive disturbances. *Int J Geriatr Psychiatry* 1996; 11(8): 721-8.
- Schaub RT, Linden M, Copeland JR. A comparison of GMS-A/AGECAT, DSM-III-R for dementia and depression, including subthreshold depression (SD)- results from the Berling Aging Study (BASE). *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18: 109-117.
- Scheike TH, Zhang MJ. Flexible competing risks regression modeling and goodness of fit. *Lifetime Data Anal* 2008; 14: 464-8
- Schrijvers EMC, Verhaaren BFJ, Koudstaal PJ, et al. Is dementia incidence declining? Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. *Neurology* 2012; 78:1456-63.
- Scrucca L, Santucci A, Aversa F. Competing risk analysis using R: an easy guide for clinicians. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 381-7.
- Shash D, Kurth T, Bertrand M, Dufouil C, Barberger-Gateau P, Berr C, et al. Benzodiazepine, psychotropic medication, and dementia: a population based cohort study. *Alzheimers Dement* 2016; 12(59): 604-13.
- Simpson HB, Neria Y, Lewis-Fernández R, Scheneider F. *Anxiety disorders-theory, research and clinical perspectives*. 1st ed. 2010. Cambridge University Press, Cambridge.
- Singh A, Hussain S, Najmi AK. Number of studies, heterogeneity, generalisability, and the choice of method for meta-analysis. *J Neurol Sci* 2017; 381: 347.
- Sheps DS and Sheffield D. Depression, anxiety and the cardiovascular system: the cardiologist's perspective. *J Clin Psychiatry*, 2001. 62 (Suppl 8): 12-6; 17-8.
- Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2012; 11(11): 1006-12.
- Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, Jones DR, Lau J *et al*. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomized controlled trials. *BMJ*. 2011; 343: d4002.
- Steunenberg B, Twisk JWR, Beekman ATF, Deeg DJH, Kerkhof AJFM. Stability and change of neuroticism in aging. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2005; 60: P27-33.
- Stewart JC, Perkins AJ, Hendrie HC, Callahan CM. Depression and anxiety screens as predictors of 8-year incidence of total dementia: Alzheimer's disease and vascular dementia. *Psychosom Med* 2015; 77: A3.

- Tampi RR, Tampi DJ. Anxiety disorders in late life: A comprehensive review. *Healthy Aging Research*. 2014; 3:14 doi:10.12715/har.2014.3.14
- Tarraga L. Evaluación del deterioro cognitivo y funcional de la demencia. Escalas de mayor interés en la Atención Primaria. In: Boada M, Tarraga L eds. *El médico ante la demencia y su entorno*, Módulo 1. Barcelona: Bayer S.A.; 1995.
- 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. *Alzheimers Dement* 2014; 10: 179-86.
- Texeira AL *et al.* Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor correlation with mood, cognition and motor function. *Biomark Med*. 2010; 4(6): 871-87.
- Therrien Z, Hunsley J. Assessment of anxiety in older adults: a systematic review of commonly used measures. *Aging Ment Health*. 2012; 16: 1-16.
- Thiébaud ACM, Bénichou J. Choice of time-scale in Cox's model analysis of epidemiologic cohort data: a simulation study. *Stat Med* 2004; 23: 3803-20.
- Tola-Arribas MA, Yugueros MI, Garea MJ, Ortea-Valín F, Cern-Fernández A, Fernández-Malvido B, et al. Prevalence of dementia and subtypes in Valladolid, Northwestern Spain: the DEMINVALL Study. *PLoS One* 2013; 8: e77688.
- Tully PJ, Cosh SM, Baune BT. A review of the affects of worry and generalized anxiety disorder upon cardiovascular health and coronary heart disease. *Psychol Health Med*, 2013; 18(6): 627-44.
- Validazeh R, Sarokhani D, Sarokhani M, Sayehmiri J, Ostovar R, Angh P et al. A study of prevalence of anxiety in Iran: Systematic review and meta-analysis. *Der Pharma Chemica*. 2016; 8(21):48-57
- Van Balkom AJ, Beekman AT, de Beurs E et al. Comorbidity of anxiety disorders in a community-based older population in The Netherlands. *Acta Psychiatr Scand*. 2000; 101:37-45.
- Vance DE, Roberson AJ, McGuinness TM, Fazeli PL. How neuroplasticity and cognitive reserve protect cognitive functioning. *J PsychosocNursMent Health Serv*. 2010; 48: 23-30.
- Villaverde-Ruiz ML, Fernández-López L, Gracia-Marco R, Morera-Fumero A, Cejas-Méndez R. Mental health in an institutionalized population of elderly subjects over 65 years in the island of Tenerife. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2000; 35(5):277-282.
- Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-analyses, 2016. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Wetzels R. *et al.* Course of neuropsychiatric symptoms in residents with dementia in long-term care institutions: a systematic review. *IntPsychogeriatr*, 2010. 22(7): 1040-5
- World Health Organization. World report on ageing and health. 2015. In: apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/1/9789240694811_eng.pdf

- Wilson RS, Begency CT, Boyle PA, Schneider JA, Bennett DA. Vulnerability to stress, anxiety, and development of dementia in old age. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; 19: 327-34.
- Wittchen HU. Composite international diagnostic interview (CIDI)-User Manual. WHO, Geneva, Suiza. 1992.
- Wu YT, Brayne C, Matthews FE. Prevalence of dementia in East Asia: a synthetic review of time trends. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015; 30: 793-801.
- Zilkens RR, Bruce DG, Duke J, *et al.* Severe psychiatric disorders in mid-life and risk of dementia in late-life (age 65-84 years): a population based case-control study. *Curr Alzheimer Res* 2014; 11: 681-9

11. ANEXOS

ANEXO 1. Factor de impacto de las revistas y áreas temáticas correspondientes a las publicaciones

JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS

Editorial : ELSEVIER. Radarweg, 29, 1043, NX Amsterdam, Netherlands.

ISSN: 0165-0327

Categoría Clinical Neurology; Psychiatry

YEAR	IMPACT FACTOR	QUARTILE RANK	CATEGORY RANKING
2015	3,570	45/193	Q1
2016	3,432	55/194	Q2
2017	3,786	46/197	Q1
2018	4,084	44/199	Q1
2019	3,892	50/204	Q1

ACTA PSYCHIATRICA SCANDINAVICA

Editorial : WILEY. 111 RIVER ST, Hoboken 07030-5774, NJ ENGLAND

ISSN: 0001-690X

Categoría Psychiatry

YEAR	IMPACT FACTOR	QUARTILE RANK	CATEGORY RANKING
2015	6,128	13/142	Q1
2016	6,790	10/142	Q1
2017	4,984	20/142	Q1
2018	4,694	24/146	Q1
2019	5,362	20/145	Q1

BRAIN SCIENCES

Editorial : MDPI. ST ALBAN-ANLAGE 66, CH-4052 BASEL,
SWITZERLAND.

ISSN: *****

Categoría Neurosciences

YEAR	IMPACT FACTOR	QUARTILE RANK	CATEGORY RANKING
2018	2,786	142/267	Q3
2019	3,332	113/271	Q2

ANEXO 2. JUSTIFICACIÓN DE LA CONTRIBUCIÓN DE LA DOCTORANDA

La participación de la doctoranda en la elaboración de los trabajos que componen la presente tesis doctoral ha sido activa desde su inicio y hasta el final de este proceso. La aparición de la doctoranda en los puestos de autoría preferente, cuando así se produzca, sirve como reconocimiento del resto de los coautores de este papel activo.

1. Prevalencia de la ansiedad en personas mayores en España: meta-análisis.

En este primer trabajo, que consistió en el meta-análisis de la prevalencia de ansiedad en España, la doctoranda contribuyó al diseño del estudio y realizó la búsqueda sistemática de los estudios incluidos en el meta-análisis. Seleccionó los mencionados estudios y contribuyó a la extracción de los datos. Además, elaboró la discusión y la introducción del artículo y contribuyó en la elaboración de las tablas y figuras incluidas en el trabajo.

2. Ansiedad clínicamente significativa como factor de riesgo de demencia en ancianos que residen en la comunidad

En el segundo trabajo, la doctoranda contribuyó en la elaboración de la discusión, en la revisión crítica del artículo y en la adaptación del mismo a las normas de publicación.

3. Ansiedad clínicamente significativa y riesgo de demencia tipo Alzheimer en ancianos que residen en la comunidad: seguimiento de 4,5 años.

En el tercer trabajo, la doctoranda participó en la conceptualización y diseño del estudio, en la adquisición de los datos así como en su análisis e interpretación. Además, contribuyó a la redacción tanto de la introducción como de la discusión y conclusiones del artículo y en su adaptación a las normas de publicación.

4. Ansiedad y riesgo de demencia vascular en muestra de ancianos que residen en la comunidad: el papel del sexo.

En el cuarto y último trabajo, la doctoranda contribuyó a la conceptualización y diseño del estudio, participó en el análisis e interpretación de los datos y redactó la introducción, discusión y las conclusiones así como participó en la adaptación del presente a las normas de publicación. En este último trabajo de la presente tesis, y como respuesta a

la adquisición progresiva de mayores responsabilidades, la doctoranda fue la autora de correspondencia.

ANEXO 3. ENTREVISTA ZARADEMP

_____|_____|_____|_____| 011

DATOS ENTREVISTADOR Y ENTREVISTA

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.- Si, supervisor en empresa ajena
- 2.- Si, 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
			03006	03007
			03009	03010
			03012	03013
			03015	03016
			03018	03019
			03021	03022
			03005	03008
			03011	03014
			03017	03020
			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.- Si

- 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.- Si

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)	<input type="checkbox"/> 03027	<input type="checkbox"/> 03028	<input type="checkbox"/> 03029	
b) Alucinógenos	<input type="checkbox"/> 03030	<input type="checkbox"/> 03031	<input type="checkbox"/> 03032	
c) Cannabis (Hachís, marihuana)	<input type="checkbox"/> 03033	<input type="checkbox"/> 03034	<input type="checkbox"/> 03035	
d) Otros psicoestimulantes (anfetaminas, cocaína)	<input type="checkbox"/> 03036	<input type="checkbox"/> 03037	<input type="checkbox"/> 03038	
e) Barbitúricos	<input type="checkbox"/> 03039	<input type="checkbox"/> 03040	<input type="checkbox"/> 03041	
f) Otros hipnóticos y sedantes (BZD, etc)	<input type="checkbox"/> 03042	<input type="checkbox"/> 03043	<input type="checkbox"/> 03044	
g) Tranquilizantes (neurolépticos)	<input type="checkbox"/> 03045	<input type="checkbox"/> 03046	<input type="checkbox"/> 03047	
h) Otros. Especificar: _____	<input type="checkbox"/> 03048	<input type="checkbox"/> 03049	<input type="checkbox"/> 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 riesgo.*

(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 dirección completa y asegurarse que el entrevistado sabe o no los cinco ítems del MEC:

Nombre del centro/institución Correcto Incorrecto
 Planta o calle..... Correcto Incorrecto
 Ciudad Correcto Incorrecto
 Provincia Correcto Incorrecto
 País..... Correcto Incorrecto

MINI EXAMEN COGNOSCITIVO

- **ORIENTACION** (no preguntar, puntuar a partir de las respuestas correspondientes Puntuación
 de la sección de orientación GMS)

Día Fecha Mes Estación Año (5) 04022

Calle/Hospital N° calle/Planta Ciudad Provincia Nación (5) 04023
- **FIJACION**

Ahora, por favor, le voy a pedir que repita estas 3 palabras:
Peseta Caballo Manzana

Repetirlas hasta que las aprenda y contar los intentos, n.º: (3) 04024
Acuérdese de ellas, porque se las preguntaré dentro de un rato.
- **CONCENTRACION Y CALCULO**

Si tiene 30 pts y me va dando de 3 en 3. ¿Cuántas le van quedando?
 27 24 21 18 15 (5) 04025

Repita: 5-9-2 (hasta que los aprenda y contar los intentos):
Ahora hacia atrás (comenzando por el último) (3) 04026
- **MEMORIA**

¿Recuerda las 3 palabras que le he dicho antes?
 Peseta Caballo Manzana (3) 04027
- **LENGUAJE Y CONSTRUCCIÓN**

Mostrar un bolígrafo: ¿Qué es esto?
Repetirlo con el reloj: ¿Qué es esto? (2) 04028
Repita esta frase: "En un trigal había cinco perros" (1) 04029
Una manzana y una pera son frutas ¿verdad?. Se parecen en que son frutas.
¿Qué son (o en qué se parecen) el rojo y el verde?
¿Qué son (o en qué se parecen) un perro y un gato? (2) 04030
Coja este papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad
y póngalo en el suelo/mesa (3) 04031

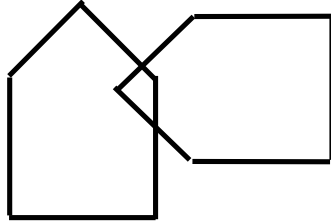
Lea esto y haga lo que dice:

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 TENSIÓN, LA TENSIÓN ARTERIAL, ALTA?* 05001
 0.- No
 1.- Si

===== Si puntúa 0, pasar a la pregunta n° 7

(2) *¿QUÉ TENSIÓN, 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 TENSIÓN? ¿TOMA AHORA ALGÚN MEDICAMENTO PARA LA TENSIÓN?*

0.- No
 1.- Si

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.- Si

===== 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.- Si

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.- Si

===== 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.- Si

(18) **EXÁMENES COMPLEMENTARIOS** 05021

0.- No

1.- Si

Especificar: _____

ACCIDENTE CEREBRO-VASCULAR (ACV)

Y ACCIDENTE /ATAQUE ISQUEMICO TRANSITORIO (TIA)

* (19) ¿LE HA SUCEDIDO ALGUNA VEZ...DE REPENTE.....

- 0.- No
- 1.- Si

- 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 1º 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 1º 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.- Si
- (25) ¿TOMA HABITUALMENTE MEDICACIÓN PARA LA EPILEPSIA? (self report) 05044
- 0.- No
 - 1.- Si
- (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.- Si

===== Si puntúa 0, pasar a la pregunta n° 30

Con pérdida de conciencia Sin pérdida de conciencia

- | | | | |
|--|-------|--|-------|
| Nº de episodios..... <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 05049 | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 05055 |
| Edad 1º episodio <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 05050 | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 05056 |
| Edad último episodio..... <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 05051 | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 05057 |
| Médico <input type="checkbox"/> | 05052 | <input type="checkbox"/> | 05058 |
| Hospitalizado <input type="checkbox"/> | 05053 | <input type="checkbox"/> | 05059 |
| TAC cerebral u otras pruebas diagnósticas <input type="checkbox"/> | 05054 | <input type="checkbox"/> | 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.- Sí, 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.- Si, hipertiroidismo
- 2.- Si, hipotiroidismo
- 3.- Si, 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.- Si, hipotiroideos
- 2.- Si, hipertiroideos
- 3.- Si, ambos
- 4.- Si, desconocido

(48) ¿TOMA ACTUALMENTE MEDICACIÓN PARA EL TIROIDES? (self report). |_| 05082

- 0.- No
- 1.- Si, hipotiroideos
- 2.- Si, hipertiroideos
- 3.- Si, ambos
- 4.- Si, 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.- Si, hipotiroideo
- 2.- Si, 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
- Nº 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
- Nº 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 periodos

- 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**

- a) *Se sospecha problema de alcoholismo, pero por la actitud del paciente se obvia la sección* 05131
- b) *El entrevistador opina que el sujeto tiene un problema con la bebida* 05132
- c) *Ha estado bebiendo de forma excesiva durante más de cinco años de su vida* 05133

d) Ha sufrido graves trastornos mentales debido a la bebida..... 05134

En caso afirmativo, y si el sujeto ha dejado la bebida, juzgar lo siguiente:

e) El trastorno mental ha continuado durante al menos 3 semanas tras dejar la bebida
(puntuar 9 si sigue bebiendo)..... 05135

OTROS PROBLEMAS MEDICO/QUIRURGICOS

(59) ¿HA TENIDO/TIENE ALGÚN OTRO PROBLEMA DE SALUD, ALGUNA OTRA ENFERMEDAD?

¿ME PUEDE DAR ALGÚN DETALLE DE LA MISMA?

PUEDEN DESCRIBIRSE AQUÍ DETALLES NUEVOS O ADICIONALES DE LA HISTORIA
NEUROLÓGICA/MÉDICA/QUIRÚRGICA SI SE CONSIDERA OPORTUNO
(ATENCIÓN: SÓLO ENFERMEDADES RELEVANTES)

JUICIO: Persona muy sana (sólo catarros) 05136

- 0.- Si
- 1.- No

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) Nº hermanos nacidos vivos (incluido el entrevistado): 06001
- b) Nº hermanos gemelos del paciente:..... 06002
- c) Nº hermanos mellizos del paciente: 06003
- d) Nº hijos nacidos vivos: 06004
- e) Nº total parientes 1º 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	<input type="checkbox"/> 06006	<input type="checkbox"/> 06015	<input type="checkbox"/> 06024	<input type="checkbox"/> 06033	<input type="checkbox"/> 06042	<input type="checkbox"/> 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)	<input type="checkbox"/> 06007	<input type="checkbox"/> 06016	<input type="checkbox"/> 06025	<input type="checkbox"/> 06034	<input type="checkbox"/> 06043	<input type="checkbox"/> 06052
Edad de comienzo (estimar el posible punto medio)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 06008	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 06017	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 06026	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 06035	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 06044	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 06053
EPILEPSIA: ¿Y CONVULSIONES/ATAQUES EPILÉPTICOS? (formular la pregunta, si es preciso, como se ha hecho en antecedentes médicos)	<input type="checkbox"/> 06009	<input type="checkbox"/> 06018	<input type="checkbox"/> 06027	<input type="checkbox"/> 06036	<input type="checkbox"/> 06045	<input type="checkbox"/> 06054
DOWN: ¿HA HABIDO ALGÚN CASO DE RETRASO MENTAL/ MONGOLISMO EN LA FAMILIA?	<input type="checkbox"/> 06010	<input type="checkbox"/> 06019	<input type="checkbox"/> 06028	<input type="checkbox"/> 06037	<input type="checkbox"/> 06046	<input type="checkbox"/> 06055
PARKINSON: ¿Y ENFERMEDAD DE PARKINSON? (formular la pregunta, si es preciso, como se ha hecho en antecedentes médicos)	<input type="checkbox"/> 06011	<input type="checkbox"/> 06020	<input type="checkbox"/> 06029	<input type="checkbox"/> 06038	<input type="checkbox"/> 06047	<input type="checkbox"/> 06056
DIABETES: ¿Y DIABETES/AZÚCAR A LA SANGRE? (formular la pregunta, si es preciso, como se ha hecho en antecedentes médicos)	<input type="checkbox"/> 06012	<input type="checkbox"/> 06021	<input type="checkbox"/> 06030	<input type="checkbox"/> 06039	<input type="checkbox"/> 06048	<input type="checkbox"/> 06057
DEMENCIA: AHORA ME GUSTARÍA SABER SI ¿ALGUIEN DE SU FAMILIA LLEGÓ A IRSE DE CABEZA CUANDO FUE MAYOR?	<input type="checkbox"/> 06013	<input type="checkbox"/> 06022	<input type="checkbox"/> 06031	<input type="checkbox"/> 06040	<input type="checkbox"/> 06049	<input type="checkbox"/> 06058
Edad de comienzo (estimar el posible punto medio)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 06014	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 06023	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 06032	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 06041	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 06050	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 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.- Dudoso (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 DOLORES 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 periodos 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 "pecañillos" 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? ¿ÚLTIMAMENTE? (¿EN EL ÚLTIMO MES?) (¿CUÁNTAS VECES?)**

- 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 SENTIÓ ASÍ?**

- 1.- Ha rechazado el suicidio, pero ha deseado estar muerto, porque la vida es una carga.
 - 2.- Ha hecho o planeado algo para suicidarse
- 08061

*** (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?

- 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, ¿PUEDE PREGUNTARLE SI ALGUIEN CERCANO A

(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

Cuando 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).

Cuando el entrevistado no es caso, preguntar por posibles enfermedades psiquiátricas pasadas.

<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><input type="checkbox"/> 09018</p>	<p><input type="checkbox"/> 09030</p>	<p><input type="checkbox"/> 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><input type="checkbox"/> 09007</p>	<p><input type="checkbox"/> 09019</p>	<p><input type="checkbox"/> 09031</p>	<p><input type="checkbox"/> 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><input type="checkbox"/> 09008</p>	<p><input type="checkbox"/> 09020</p>	<p><input type="checkbox"/> 09032</p>	<p><input type="checkbox"/> 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><input type="checkbox"/> 09009</p>	<p><input type="checkbox"/> 09021</p>	<p><input type="checkbox"/> 09033</p>	<p><input type="checkbox"/> 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><input type="checkbox"/> 09010</p>	<p><input type="checkbox"/> 09022</p>	<p><input type="checkbox"/> 09034</p>	<p><input type="checkbox"/> 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><input type="checkbox"/> 09011</p>	<p><input type="checkbox"/> 09023</p>	<p><input type="checkbox"/> 09035</p>	<p><input type="checkbox"/> 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 ÚLTIMO 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)	<input type="checkbox"/> 10005
Realizar llamadas telefónicas (Lawton)	<input type="checkbox"/> 10006
Uso del transporte público (Lawton)	<input type="checkbox"/> 10007
Responsabilizarse de la toma de medicación (Lawton)	<input type="checkbox"/> 10008
Orientarse en calles familiares (Lawton)	<input type="checkbox"/> 10009
Realizar tareas domésticas sencillas (hacer café, uso de electrodomésticos)(Lawton)	<input type="checkbox"/> 10010
Preparar las comidas (Lawton)	<input type="checkbox"/> 10011
Lavar la ropa (Lawton)	<input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 10013
Incontinencia (Katz)	<input type="checkbox"/> 10014
Vestirse (Katz)	<input type="checkbox"/> 10015
Lavarse (Katz)	<input type="checkbox"/> 10016
Alimentarse (Katz)	<input type="checkbox"/> 10017
Ir al servicio (Katz)	<input type="checkbox"/> 10018
Trasladarse (cama, silla, coche) (Katz)	<input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 10020
Habilidades especiales, aficiones o hobbies	<input type="checkbox"/> 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.- Si

CONCIENCIA DE ENFERMEDAD:..... 11005

(El paciente no se da cuenta de que está enfermo)

- 0.- No
- 1.- Si

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.

!!! ATENCIÓN!!!

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 inexpressiva. 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 hay 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.

15.- RESUMEN FINAL

RESUMEN, DESCRIPCIÓN GLOBAL DEL ENTREVISTADO BASADO EN LA TOTALIDAD DE LA ENTREVISTA.

¡¡ATENCIÓN!! Esta sección deberá leerse!! , UTILICE LETRAS MAYUSCULAS.

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		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 16002	<input type="checkbox"/> 16003	<input type="checkbox"/> 16004	<input type="checkbox"/> 16005
PRINCIPAL ALTERNATIVO		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 16006	<input type="checkbox"/> 16007	<input type="checkbox"/> 16008	<input type="checkbox"/> 16009
SECUNDARIO		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 16010	<input type="checkbox"/> 16011	<input type="checkbox"/> 16012	<input type="checkbox"/> 16013
TERCIARIO		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 16014	<input type="checkbox"/> 16015	<input type="checkbox"/> 16016	<input type="checkbox"/> 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.

