

AUTOR:

PABLO SANCHO PARDO

Director:

Dr. Javier Santabárbara Serrano

Dpto. Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública.

TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA

**“Deterioro cognitivo leve y riesgo de demencia global:
aplicación de nuevos criterios DSM-5”**

*Mild cognitive impairment and overall dementia risk:
new DSM-5 criteria application.*



**Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza**

Curso 2016-2017

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN	5
ABSTRACT	7
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	9
INTRODUCCIÓN	11
1. ANTECEDENTES	11
2. TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS Y SALUD PÚBLICA.....	14
3. JUSTIFICACIÓN	16
4. HIPÓTESIS	16
4.1 HIPÓTESIS GENERAL	16
4.2 HIPÓTESIS ESPECÍFICA	16
5. OBJETIVOS	17
5.1 OBJETIVOS GENERALES	17
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
METODOLOGÍA.....	19
1. CONTEXTO DEL ESTUDIO	19
1.1. ORIGEN DEL ESTUDIO: EL PROYECTO ZARADEMP	19
1.2. ÁMBITO Y REPRESENTATIVIDAD DEL ESTUDIO	20
2. DISEÑO DEL ESTUDIO	21
2.1. ESTRATEGIA Y DISEÑO DEL PROYECTO ZARADEMP	21
2.2. ESTRUCTURA Y FASES DEL PROYECTO ZARADEMP	22
3. TRABAJO DE CAMPO	23
3.1. PROCEDIMIENTO DEL TRABAJO DE CAMPO.....	23
3.2. OLA I: ESTUDIO DE BASE.....	24
3.3. OLAS II Y III: ESTUDIO DE SEGUIMIENTO	25
4. MUESTRA.....	26
4.1 TÉCNICAS DE MUESTREO Y TAMAÑO MUESTRAL DEL PROYECTO ZARADEMP EN FUNCIÓN DE LOS ERRORES TIPO I Y TIPO II	26
4.2. MUESTRA INICIAL	27
4.3. CAUSAS DE NO ENTREVISTA.....	28
A. Ilocalizables:.....	28
B. Emigrados:	28
C. Negativas:.....	28
D. Fallecidos:	29
4.4. MUESTRA DEFINITIVA DEL ESTUDIO	30
5. VARIABLES DE ESTUDIO E INSTRUMENTOS	32
5.1. VARIABLES PRIMARIAS	32
5.1.1. Evaluación y diagnóstico del deterioro cognitivo leve.....	32
5.1.2. Status al final del seguimiento	33
5.1.3. Tiempo de seguimiento.....	33

5.2. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS.....	34
5.2.1. Edad en el estudio de base.....	34
5.2.2. Sexo	34
5.2.3. Años de estudio.....	34
5.2.5. Tipo de convivencia.....	34
5.2.6. Estado Civil	35
5.3. RENDIMIENTO COGNOSCITIVO	35
5.4. INDICADORES DE SALUD	35
5.4.1. Hipertensión arterial	35
5.4.2. Diabetes Mellitus	35
5.4.3. Antecedentes de enfermedad vascular	36
5.4.4. Rendimiento funcional	36
5.4.4.1. <i>Actividades Básicas de la Vida Diaria (ABVD)</i>	375
5.4.4.2. <i>Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (AIVD)</i>	37
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	37
RESULTADOS.....	39
1. ESTUDIO DESCRIPTIVO ESTUDIO DE BASE SEGÚN DIAGNÓSTICO DE DETERIORO COGNITIVO LEVE ...	39
1.1. COMPARACIÓN CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS.....	39
1.2. COMPARACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO MÉDICOS	41
1.3.. COMPARACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO CONDUCTUALES.....	42
1.4. COMPARACIÓN RENDIMIENTO COGNITIVO.....	43
1.5. COMPARACIÓN RENDIMIENTO FUNCIONAL.....	43
2. ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA DE DEMENCIA	44
3. ANÁLISIS DE LAS TASAS DE INCIDENCIA DE DEMENCIA.....	45
4. ANÁLISIS DE LAS CURVAS DE SUPERVIVENCIA.....	45
5. ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX	46
5.1 MODELO BIVARIADO DE REGRESIÓN DE COX	46
5.2 MODELO MULTIVARIADO DE REGRESIÓN DE COX.....	47
5.3. FRACCIÓN DE DEMENCIA POBLACIONAL ATRIBUIBLE AL DETERIORO COGNITIVO LEVE.....	49
DISCUSIÓN	51
1. PRINCIPALES RESULTADOS	51
2. MÉTODOS	53
3. COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS.....	53
4. FORTALEZAS Y LIMITACIONES.....	53
CONCLUSIONES	55
FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	57
BIBLIOGRAFÍA	59
ANEXO I : ENTREVISTA ZARADEMP	63

RESUMEN

Objetivos: Probar la hipótesis de que el riesgo de desarrollo de demencia global en aquellos sujetos con deterioro cognitivo leve diagnosticado mediante criterios DSM-5 (DSM-5-DCL) será mayor que en aquellos sujetos cognitivamente intactos, así como reportar la fracción de demencia global poblacional atribuible al deterioro cognitivo leve.

Métodos: Muestra comunitaria de 4.803 personas mayores de 55 años e seguida durante 4,5 años. En la evaluación se utilizaron instrumentos estandarizados, incluyendo el GMS-AGECAT; los psiquiatras diagnosticaron casos de DSM-5-DCL y demencia siguiendo criterios operativizados. Se construyeron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para los grupos de diagnóstico de DSM-5-DCL. Posteriormente, mediante modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox se calculó el riesgo de demencia global en los participantes con deterioro cognitivo leve en relación a aquellos cognitivamente intactos, así como la fracción de demencia poblacional atribuible al deterioro cognitivo leve.

Resultados: La tasa de incidencia de demencia fue significativamente mayor en los casos de DSM-5-DCL en comparación con los "no casos". Los "casos" de DCL-DSM-5 tuvieron un riesgo de desarrollar demencia 2,5 veces superior a los "no casos" (*hazard ratio*, HR: 2,54; IC 95%: 1,54 – 4,19). La fracción de demencia poblacional atribuible al DSM-5-DCL fue de aproximadamente del 5%.

Conclusión: Aquellos sujetos diagnosticados de DCL según criterios DSM-5 tuvieron un mayor riesgo de desarrollar demencia. La fracción de mortalidad poblacional atribuible al DSM-5-DCL fue, aproximadamente, del 5%.

Palabras clave: Deterioro cognitivo leve; DSM-5; demencia; fracción poblacional atribuible; ZARADEMP; Estudio comunitario.

ABSTRACT

Objectives: To test the hypothesis that dementia risk in those subjects with mild cognitive impairment diagnosed using DSM-5 criteria (DSM-5-MCI) will be higher than those non diagnosed, as well as reporting the population dementia fraction attributable to mild cognitive impairment.

Methods: A representative community sample of 4.803 people above 55 years was interviewed and then followed for 4.5 years. Standardized instruments were used in the evaluation, including GMS-AGECAT and the psychiatrists diagnosed MCI-DSM-5 and dementia cases following operationalized criteria. Kaplan-Meier survival curves were built for the MCI-DSM-5 diagnosis groups, then Cox proportional hazard models were used to calculate dementia risks in the participants with MCI relative to those without and population fraction of dementia attributable to MCI was also calculated.

Results: Incidence ratio of dementia was significantly higher in MCI-DSM-5 “cases” compared to “non cases”. MCI-DSM-5 “cases” had 2.5 more risk to develop dementia than “non cases” (*hazard ratio*, HR: 2.54; 95% CI: 1.54 – 4.19). The population fraction of dementia attributable to MCI-DSM-5 was approximately 5%.

Conclusion: Those subjects diagnosed with MCI following DSM-5 criteria had a higher dementia risk. The fraction of population dementia attributable to MCI-DSM-5 was approximately 1%.

Keywords: Mild cognitive impairment; DSM-5; dementia; population attributable fraction; ZARADEMP; community study.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ABVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria

ACV: Accidente cerebrovascular

AHT: Antihipertensivos

AI: Angina inestable

AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria

DCL: Deterioro Cognitivo Leve

DEM: N° de probables casos de demencia o DCL

D.E.: Desviación Estándar

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

D.T.: Desviación Típica

EA: Enfermedad de Alzheimer

G.L.: Grados de Libertad

GMS: Geriatric Mental State

HR: Hazard Ratio

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

IC: Intervalo de Confianza

MEC: Mini Examen Cognoscitivo

MMSE: Mini Mental Status Examination

N: Muestra

OMS: Organización Mundial de la Salud

P: Valor p

R: N° de sujetos que fueron entrevistados, excluyendo los DEM.

RTI: Razón de Tasa de Incidencia

TAD: Tensión Arterial Diastólica

TAS: Tensión Arterial Sistólica

TI: Tasa de Incidencia

TNC: Trastorno Neurocognitivo

INTRODUCCIÓN

1. ANTECEDENTES

Los trastornos neurocognitivos son un conjunto de patologías neuropsiquiátricas en las que existe una desorganización que afecta a alguna de las funciones neurocognitivas:⁽¹⁾

- Aprendizaje y memoria
- Lenguaje expresivo y receptivo
- Atención compleja
- Función ejecutiva (planificación, toma de decisiones, resolución de problemas...)
- Reconocimiento social

Aunque los déficits cognitivos están presentes en casi todos los trastornos mentales, el DSM-5⁽¹⁾ incluye solo en la categoría de trastornos neurocognitivos (TNC) aquellos trastornos cuyas características esenciales son cognitivas.

Dentro de este campo está incluida la demencia, una entidad que supone un declive intelectivo a partir de un nivel previo y en la cual existe algún tipo de lesión cerebral (aunque no siempre sea identificable).⁽²⁾ Se debe diagnosticar en ausencia de delirium y la mayoría de los casos tienen un final común: el deterioro de la función social u ocupacional, con todas las consecuencias que esto conlleva.

Este trastorno puede ser progresivo o estático, permanente o reversible; y en su potencial reversibilidad (hasta un 15% si se instaura el tratamiento en el momento adecuado) reside la importancia de un diagnóstico y de una terapia precoz.

Durante los años 60 y 70, la comunidad médica cambió su visión sobre la pérdida de memoria en pacientes ancianos, hasta entonces visto como inevitable en el curso del envejecimiento. Estas pequeñas alteraciones eran conocidas como “pérdida de memoria benigna o maligna asociada al envejecimiento”.^(3,4)

En las décadas posteriores se empezó a visualizar la enfermedad como un complejo continuum, en el que en un extremo se encontraría el envejecimiento cognoscitivo normal, y en el otro, la demencia tal y como estaba descrita. En este momento fue cuando Petersen⁽⁵⁾ introdujo por primera vez el término “Deterioro Cognitivo Leve (DCL)”, para intentar llenar el espacio existente entre ambos extremos y entender mejor la evolución de estos trastornos. Petersen propuso los siguientes criterios para el DCL:

- *Alteración de memoria*: El mismo paciente es consciente de estas pérdidas de memoria, o bien una persona cercana a él ha objetivado estos déficits y le ha transmitido su preocupación.

Por otro lado, se recomienda que todos los ancianos se sometan cada cierto tiempo a un breve screening para detectar el deterioro cognitivo. Así pues, estos fallos de memoria también pueden ser objetivados por el propio médico mediante test y escalas específicos (rendimiento inferior a 1 ó 1.5 DE respecto del grupo de la misma edad y nivel de estudios)

La pérdida de memoria se debe objetivar mediante tests estandarizados ⁽²⁾, que en la mayor parte de las ocasiones se ajustan según la edad, el género y el nivel educativo del paciente. Se recomiendan el Mini Mental ⁽⁶⁾, Memory Impairment Screen, el test de los siete minutos ⁽⁷⁾ o el test de dibujar el reloj. Una vez realizado el test, se comparan los resultados con los valores de referencia de la población en la que nos encontramos.

- *Normalidad en dominios cognitivos no dependientes de la memoria*, es decir, no sufren ninguna otra patología total o parcialmente incapacitante ni se encuentran en un episodio activo de delirium o depresión.

- *Actividades de la vida diaria preservadas*, mediante las escalas de valoración de las actividades básicas (asearse, vestirse, alimentarse...), instrumentales (manejo de la medicación, del dinero...) y avanzadas (contactos sociales, viajes...). Se debe valorar que no exista ningún tipo de deterioro respecto al nivel previo del paciente.

- *Ausencia de criterios diagnósticos de demencia*.

Más recientemente, los médicos han cambiado su forma de ver la pérdida de memoria, considerando patológico el deterioro de la memoria.

El DSM5 incluye nuevos criterios diagnósticos para el Deterioro Cognitivo Leve, al que denomina TNC menor:⁽¹⁾

A. Evidencias de un declive cognitivo moderado comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basadas en:

1. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva, y
2. Un deterioro moderado del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.

*Se puede emplear cualquiera de los tests nombrados anteriormente (Mini Mental, Memory Impairment Screen o el Test de los siete minutos)

B. Los déficits cognitivos no interfieren en la capacidad de independencia en las actividades cotidianas

Mediante las escalas de valoración ya citadas, se debe poner de manifiesto que el paciente conserva las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como manejar el dinero o seguir los tratamientos, pero necesita hacer un mayor esfuerzo para llevarlas a cabo (o recurrir a estrategias de compensación o de adaptación).

C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium

El delirium es un cuadro bastante común en el anciano y que se puede desencadenar tras una gran variedad de procesos de base orgánica (Posoperativos, desequilibrios electrolíticos, fiebre alta...).

Es importante diferenciar si el déficit ocurre dentro o fuera de este cuadro, ya que el delirium asocia una gran variedad de sintomatología psiquiátrica (obnubilación, trastorno cognoscitivo, agitación, trastornos emocionales...) que suele revertir tras la finalización del mismo.

D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental

Por ejemplo, por un trastorno depresivo mayor o por una esquizofrenia (sobre todo aquellas con predominio de síntomas negativos), ya que la etiología, el pronóstico y el enfoque terapéutico de estas patologías va a ser completamente distinto al del DCL.

2. TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS Y SALUD PÚBLICA

La demencia es una enfermedad gravemente incapacitante para aquellos que la padecen y suele ser devastadora para sus cuidadores y familiares.

La relevancia de la demencia deriva de su alta prevalencia e incidencia en las personas mayores. De acuerdo con las perspectivas demográficas, se espera que la proporción de individuos ancianos aumente en los próximos años de forma espectacular. A nivel global, se estima que en la actualidad 35.6 millones de personas viven con demencia. Este número se habrá casi duplicado para el 2030 y, debido a la tendencia a la vejez de la población, se dice que se habrá triplicado para el 2050.⁽⁸⁾

Es por eso que la Organización Mundial de la Salud (OMS) empezó a alertar hace dos décadas de la epidemia que se avecinaba en relación con las demencias, puesto que su prevalencia e incidencia está continuamente en aumento.⁽²⁾

Ésta enfermedad supone una carga social para el propio paciente (que muchas veces se encuentra institucionalizado), para sus cuidadores y para el estado, pero también una carga económica. Según recientes estudios⁽⁹⁾, el gasto mensual destinado a los cuidados de un paciente con demencia en su domicilio ascienden en nuestro país a 1214.86€ al mes, cifra que aumenta más todavía (hasta los 2500€) si se sufre además alguna comorbilidad u otros problemas del comportamiento.

La importancia para la figura del médico radica en la gran cantidad de pacientes que no han sido diagnosticados ni tratados. Ya que el DCL es uno de los primeros estadios de la demencia, la detección temprana de la demencia puede jugar un importante papel, tanto en los aspectos sociales como en los cuidados de estos pacientes.

En la enfermedad de Alzheimer, las lesiones aparecen mucho antes que los síntomas, de tal manera que, si consiguiéramos definir un conjunto de síntomas de aparición anterior a las lesiones y a la clínica típica de esta enfermedad, quizás podríamos conseguir modificar el curso de la misma.

Pero tenemos muchas dificultades a la hora de estudiar el DCL. Las diferencias metodológicas entre los estudios han dado lugar a resultados divergentes en cuanto a la prevalencia y el resultado de DCL⁽¹⁰⁾. Se estima que ésta va del 2% al 10% a los 65 años y alcanza el 5%-25% a los 85 años.^(10,11)

- Uno de los principales problemas son las diferencias metodológicas en los estudios que tratan el tema, es decir, si se han seguido los criterios clásicos de Petersen⁽⁵⁾ o los del DSM-5⁽¹⁾ para su diagnóstico. En los individuos de 65 años o más la prevalencia ponderada de DCL diagnosticados según los criterios DSM-5 (3,7%) fue aproximadamente la mitad que con los criterios clásicos de Petersen (7,9%).⁽¹²⁾

- Otro de los aspectos a tener en cuenta es la edad de aparición del DCL. Cuando aparece en edades tempranas, además de ser más fácilmente identificable, ocasiona gran preocupación al paciente y su familia, por lo que se busca consejo médico y posible tratamiento sin dilación. Sin embargo, cuando el “debut” ocurre en edades más avanzadas, los síntomas pueden pasar más desapercibidos o incluso confundirse con el envejecimiento normal. Este hecho constituye otro factor de confusión en el estudio epidemiológico de la enfermedad.

- El hecho de que existe una gran proporción de individuos con DCL que no progresan a demencia⁽²⁾ dificulta también conocer los datos exactos de prevalencia de demencia.

Estos índices revelan la necesidad de una adecuada conceptualización de este síndrome, valorado como un estadio en el que las intervenciones tempranas podrían mejorar mucho la enfermedad.

3. JUSTIFICACIÓN

El creciente interés en los últimos sobre el concepto deterioro cognitivo leve ha estado precedida por una necesidad de identificación de las alteraciones cognitivas que se encuentran entre el envejecimiento fisiológico normal y los síndromes demenciales.

Gran parte de la investigación desarrollada en estos años ha definido el concepto de DCL como una posible etapa de transición entre el envejecimiento normal y las fases más tempranas de la demencia. Aunque es sabido que no todos los sujetos con DCL desarrollan posteriormente un cuadro demencial (las tasas anuales de conversión van desde 5,4 hasta 11,5% ⁽¹³⁾), los estudios prospectivos recientes reportan altos índices de conversión a la demencia.

Se ha demostrado también en nuestra comunidad que la tasa de conversión a la demencia y Enfermedad de Alzheimer (EA) utilizando criterios DSM-5 es notablemente más alta que el uso de la misma muestra de los criterios de Petersen más clásicos ⁽¹⁴⁾

Así, en consonancia con lo anterior y siguiendo el camino comenzado por Marcos y cols. (2015), consideramos que sería interesante desde la perspectiva de la Salud Pública calcular el riesgo de demencia en los casos DSM-5 en comparación con aquellos cognitivamente intactos, una vez eliminados los potencias confusores y/o modificadores del efecto en dicha relación, así como reportar la Fracción de Demencia Poblacional Atribuible al DCL.

4. HIPÓTESIS

4.1 HIPÓTESIS GENERAL

El presente estudio se desarrolla a partir de la hipótesis de que el DCL diagnosticado mediante criterios DSM-5 es un factor de riesgo de demencia global en población general mayor de 55 años.

4.2 HIPÓTESIS ESPECÍFICA

La presencia de DCL se asocia con una mayor tasa de incidencia de demencia global.

La presencia de DCL supone un riesgo significativo para la incidencia de demencia global y dicho riesgo persiste tras ajustarlo por los distintos factores de confusión y/o modificadores del efecto de dicha asociación.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVOS GENERALES

En este contexto, los objetivos generales de este estudio fueron:

- 1) poner a prueba la hipótesis de que el riesgo de demencia asociado al DCL diagnosticado mediante criterios DSM-5 será mayor que en los individuos cognitivamente intactos
- 2) calcular la fracción de demencia poblacional atribuible al DCL diagnosticado mediante criterios DSM-5.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Analizar diferencias en la distribución de diferentes variables sociodemográficas (edad, sexo y nivel educativo), factores de riesgo conductuales (consumo de tabaco, consumo de alcohol y obesidad), factores de riesgo médicos (hipertensión arterial, diabetes mellitus y antecedentes de enfermedad vascular) y variables psicopatológicas (depresión y ansiedad) según el diagnóstico de DCL mediante criterios DSM-5.

Calcular las tasas de incidencia de demencia según el diagnóstico de DCL mediante criterios DSM-5.

Estimar, mediante análisis de supervivencia, el riesgo de demencia según el diagnóstico de DCL mediante criterios DSM-5.

Calcular la fracción de demencia poblacional atribuible al DCL diagnosticado mediante criterios DSM-5, basada en la estimación del riesgo de demencia ajustada de los modelos de supervivencia.

METODOLOGÍA

1. CONTEXTO DEL ESTUDIO

1.1. ORIGEN DEL ESTUDIO: EL PROYECTO ZARADEMP

El marco de referencia en el que se incluye el presente trabajo es el Proyecto ZARADEMP⁽¹⁵⁾, estudio de salud en la población pre-geriátrica y geriátrica de Zaragoza. Este estudio nació como natural evolución de su predecesor, el Estudio Zaragoza⁽¹⁶⁾, que estaba encaminado al estudio epidemiológico de los trastornos psíquicos en la tercera edad, especialmente demencia y depresión, realizando mejoras sustanciales con respecto a éste y a estudios similares llevados a cabo por el mismo grupo y por otros grupos de investigación de relevancia internacional.

El Proyecto ZARADEMP se incorpora en el Programa de Acciones Concertadas de la Comunidad Europea, EURODEM (*European Community Concerted Action for Epidemiology and Prevention of Dementia*), “*Biomedical and Health Research*”. Grupo oficial de acciones concertadas de la Comunidad Europea para el estudio de la epidemiología de las demencias, y del cual forman parte diferentes centros de trabajo de varios países europeos.

Partiendo de la experiencia previa adquirida en el Estudio Zaragoza, el Proyecto ZARADEMP fue planificado con los siguientes objetivos generales de incremento de la cantidad y calidad de los datos a recoger:

1. Aumento significativo de sujetos en la muestra.
2. Aumento y mejora de los datos recogidos en las entrevistas utilizadas.
3. Mejora significativa en materia de métodos y procedimientos.

Dado el importante impacto que el Proyecto ZARADEMP ha ocasionado, el Estudio Zaragoza ha sido renombrado recientemente como Estudio ZARADEMP 0. El Proyecto ZARADEMP fue concebido con el objetivo principal de unificar criterios y medidas de detección, de prevalencia y de factores de riesgo de la demencia y la depresión que permitan identificar “factores de prevención” que ayuden a fomentar estilos de vida saludables en la población anciana. En este sentido es importante mencionar que, aunque demencia y depresión fueron las dos principales enfermedades mentales objeto de estudio, en el diseño del Proyecto ZARADEMP, la demencia acaparó el principal protagonismo, quedando la depresión en un segundo lugar. Este hecho es patente en el diseño del proyecto y ha sido

cuidadosamente tenido en cuenta en el transcurso tanto de la proyección, planificación, análisis, y elaboración del presente trabajo final de máster.

1.2. ÁMBITO Y REPRESENTATIVIDAD DEL ESTUDIO

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

La muestra de estudio fue extraída del Censo Municipal de la ciudad de Zaragoza de 1991. En aquellos momentos, la Comunidad Autónoma de Aragón contaba con 1.188.817 habitantes, de los cuales 594.394 estaban censados como residentes de la ciudad de Zaragoza^(17,18) (siendo por tanto el 50 % del total de la población de Aragón).

Esta ciudad y sus alrededores han sido tradicionalmente un área agrícola, aunque la industrialización moderna produjo importantes movimientos migratorios, que tuvo como una de sus consecuencias más importantes la concentración en la ciudad de Zaragoza de la mitad de la población de Aragón. Uno de los datos demográficos más relevantes para este estudio es que la población de 55 o más años en la ciudad en 1991 era de 153.851 habitantes, que representan el 25,9 % de la población total de la ciudad de Zaragoza, y nos indica a su vez que el 42,1 % de la población total de Aragón mayor de 54 años residía en 1991 en la capital.

El ámbito del presente estudio es poblacional y general, incluida población institucionalizada. Los resultados obtenidos a partir de los datos extraídos en este proyecto (procedentes de los bancos de datos de ZARADEMP I, II y III) pueden ser generalizados a toda la población anciana de la ciudad de Zaragoza y, dada las características de la zona geográfica, sus resultados pueden, así mismo, ser comparados y parcialmente generalizados a poblaciones de características similares, al menos en nuestro ámbito nacional y así mismo en países europeos u occidentales, teniendo en cuenta las salvedades que estas poblaciones pudieran presentar.

Otras comparaciones o generalizaciones diferentes a las referidas deberían ser llevadas a cabo con sumo cuidado y teniendo en cuenta las diferencias de cualquier índole que pudieran existir entre las distintas poblaciones.

2. DISEÑO DEL ESTUDIO

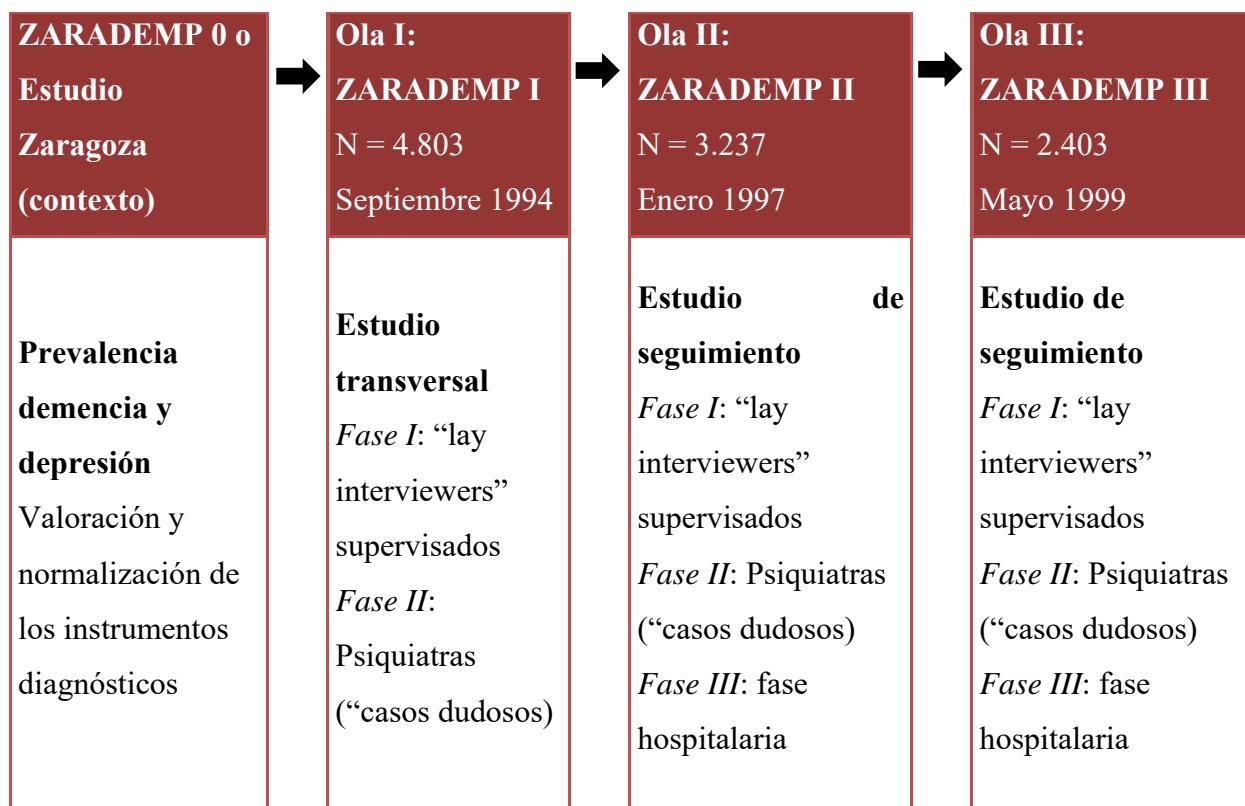
2.1. ESTRATEGIA Y DISEÑO DEL PROYECTO ZARADEMP

Se elaboró una estrategia cuidadosamente planificada desde el inicio del planteamiento del proyecto. Éste fue concebido como un estudio epidemiológico con cuatro “olas”. Se trata de un estudio prospectivo de cohortes, por lo tanto de tipo observacional y longitudinal, con proyección analítica y parcialmente causal.

El Estudio Zaragoza previo (al que ahora llamamos ZARADEMP 0) fue la investigación de base y ha influenciado las decisiones sobre el muestreo, los instrumentos y los métodos.

La figura 2.1.1 ilustra el diseño general del proyecto ZARADEMP, desde el Estudio Zaragoza (ZARADEMP 0) y las tres Olas: ZARADEMP I, II y III.

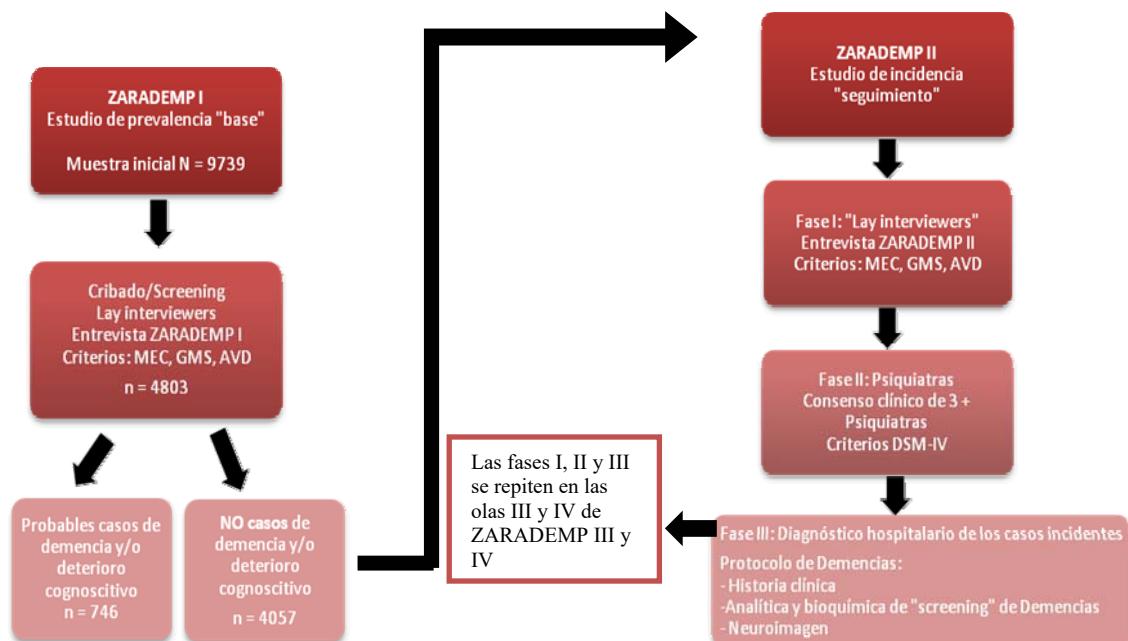
Figura 2.1.1 Diseño general del proyecto ZARADEMP



2.2. ESTRUCTURA Y FASES DEL PROYECTO ZARADEMP

La figura 2.2 muestra el diseño del proyecto ZARADEMP, estructurado por fases.

Figura 2.2



La Ola I (o ZARADEMP I) es un estudio de base, que intentaba identificar una cohorte de sujetos sin demencia, así como la prevalencia y la distribución de los hipotetizados factores de riesgo de demencia. También intentaba replicar el Estudio Zaragoza y documentar la prevalencia y distribución de demencia, depresión y morbilidad psíquica, a efectos comparativos. El trabajo de campo de ZARADEMP I se completó por medio de entrevistadores no profesionales (o *lay interviewers*) estandarizados y supervisados por psiquiatras investigadores, que se subdivide a su vez en dos fases:

1. Fase de cribado o screening: *lay interviewers* evalúan a cada sujeto de la muestra seleccionada mediante un instrumento diseñado y estandarizado para este fin: la Entrevista ZARADEMP I.
2. Fase de corrección y validación cruzada de los datos obtenidos: corrección de las entrevistas obteniendo los "probables casos" de demencia y/o deterioro cognoscitivo y los "no casos" o sujetos sanos.

Las Olas II y III (o ZARADEMP II y III) se diseñaron para hacer un seguimiento (a los 2 y a los 5 años, respectivamente) de la cohorte de sujetos sin demencia, de modo que al final del estudio pudiese ser identificado un número suficiente de casos incidentes de demencia para someter a verificación las hipótesis principales planteadas por el Grupo EURODEM⁽¹⁹⁾.

Los estudios de seguimiento (Olas II y III) se realizan en tres fases, a diferencia del estudio de base (Ola I):

- FASE I: *lay interviewers* evalúan a los sujetos sin demencia en sus domicilios actuales, por medio de la Entrevistas ZARADEMP II y ZARADEMP III, análogas a la entrevista ZARADEMP I con algunas diferencias, fundamentalmente mejoras y variables añadidas necesarias para tener una mayor precisión diagnóstica de subtipos de demencia.
- FASE II: corrección de las entrevistas, obteniendo los “probables casos” de demencia y los “no casos” o sujetos sin demencia. Todos estos casos son excluidos para los dos estudios de seguimiento (Olas II y III).
- FASE III: verificación en el hospital del diagnóstico y tipo de demencia. Para este fin se elaboró e implementó un Protocolo de Demencias que incluye:
 - Historia Clínica completa del paciente.
 - Analítica y bioquímica de “screening” de Demencias.
 - Pruebas de Neuroimagen.

3. TRABAJO DE CAMPO

3.1. PROCEDIMIENTO DEL TRABAJO DE CAMPO

Una vez finalizado el muestreo y preparado el banco de datos inicial (N=9.739 sujetos), se procedió a la recogida de datos a través de los *lay interviewers*. El proceso del trabajo de campo descrito a continuación se llevó a cabo de la misma forma a lo largo de las cuatro “olas” del Proyecto ZARADEMP finalizadas hasta el momento.

En primer lugar, se informó a priori a los ancianos sobre el estudio mediante una carta personal firmada por los responsables del Proyecto ZARADEMP. A continuación, se concretó una cita mediante llamada telefónica cuando fue posible y, en caso contrario, se

visitó su domicilio. Se realizaron hasta tres llamadas telefónicas alternando el horario de llamada con el fin de conseguir una cita con el sujeto a entrevistar. En el caso de no conseguir esa cita, se realizaron tres visitas domiciliarias antes de considerarse que existía un problema de dirección o que el sujeto no había sido encontrado. El 74,5% de las entrevistas se realizaron en el domicilio del anciano. Si el anciano había sido institucionalizado, era entrevistado en la institución.

En un pequeño número de ancianos que objetaron ser entrevistados, los investigadores “senior” contactaron personalmente con éstos con el fin de conseguir la cita para la entrevista.

Se obtuvo un consentimiento informado de cada uno de los sujetos participantes (o de un pariente cuando él o ella no podía comprender los términos del acuerdo) siguiendo la legislación española vigente. Se registró el teléfono familiar y la dirección, así como datos médicos y psiquiátricos relevantes proporcionados por la familia y que pudieran ser utilizados en casos de rechazos o pérdida en las consiguientes “olas” de seguimiento.

3.2. OLA I: ESTUDIO DE BASE

En esta “ola” se utilizó un diseño epidemiológico de *screening* y el estudio de campo empezó en Septiembre de 1994. Los *lay interviewers* administraron la Entrevista ZARADEMP I con todos sus instrumentos incorporados.

También se recogieron datos acerca del consumo de fármacos, la presión arterial, la altura y el peso de cada sujeto, de rutina, en esta fase del estudio. Se utilizaron, en algunos casos, para ayudarse en el proceso diagnóstico, los informes médicos que a menudo guardan en el domicilio los pacientes y que pueden incluir datos de laboratorio.

Las entrevistas tuvieron una duración entre 25 y 90 minutos.

Los sujetos fueron nominados como “casos probables” en base a los puntos de corte globales del *Geriatric Mental State* (GMS) y/o a los puntos de corte estándar en el *Mini Examen Cognoscitivo* (MEC), que previamente se habían comunicado y que tienen unos buenos coeficientes de validez⁽²⁰⁾. Los puntos de corte aquí utilizados se decidieron en base a un adecuado valor predictivo negativo. Sin embargo, los psiquiatras investigadores revisaron concienzudamente los datos de cada anciano, supervisando individualmente a los *lay interviewers*.

En el estadío final de la Ola I, los psiquiatras recogieron el diagnóstico de “demencia”, “depresión” u “otros” en los casos nominados.

Para el diagnóstico de demencia, fue preciso documentar un deterioro en actividades cotidianas debido, precisamente, al deterioro cognoscitivo; en los casos dudosos, los psiquiatras investigadores repitieron el examen en el domicilio del anciano. Los “subcasos” de demencia también fueron nominados en base a las puntuaciones “*borderline*” en los mismos instrumentos. Algunos de estos subcasos podrían ser casos incipientes de demencia, y por tanto podrían contaminar tanto el estudio de incidencia como el de factores de riesgo en casos incidentes. Consecuentemente, fueron eliminados para las Olas II, III y IV. Sin embargo, fueron incluidos en un sub-estudio diferente, un seguimiento para documentar la historia natural o el curso de los trastornos cognoscitivos leves y el trastorno cognoscitivo en los sujetos no demenciados.

3.3. OLAS II Y III: ESTUDIO DE SEGUIMIENTO

Los ancianos que no fueron considerados “casos” ni “subcasos” de demencia o de deterioro cognoscitivo en la Ola I, forman la cohorte para el estudio de seguimiento de la Ola II o ZARADEMP II, y los no “casos” ni “subcasos” de la Ola II forman la cohorte para el estudio de seguimiento de la Ola III o ZARADEMP III, que debían ser completados con intervalos de (aproximadamente) dos años para documentar la incidencia de demencia. La Ola II comenzó en Enero de 1997 y la Ola III en Mayo de 1999.

Se diseñó además un estudio de cribado epidemiológico en dos fases (Fases I y II), en todas las olas de seguimiento.

En la Fase I, los *lay interviewers* administraron la Entrevista ZARADEMP y nominaron los “casos probables”, con el mismo procedimiento descrito en la Ola I. Sin embargo, los entrevistadores fueron instruidos para ser sensibles, puesto que los falsos positivos podían corregirse en la segunda fase.

Todos los “casos probables” de demencia fueron examinados en la Fase II, dos meses más tarde y de modo ciego a los resultados de la Fase I, por psiquiatras investigadores estandarizados en los métodos. Todos los “*borderline* no casos” GMS fueron también evaluados, para corregir posibles errores en el procedimiento de cribado y para minimizar el riesgo de falsos negativos. Se decidió un período de dos meses entre fases, en vista de la

experiencia previa del grupo, para minimizar la posibilidad de falsos positivos de demencia debidos a síndromes cerebrales agudos.

Los psiquiatras utilizaron también la Entrevista ZARADEMP con sus instrumentos incorporados, incluyendo la *Escala de Hachinski*⁽²¹⁾ para ayudar a diferenciar entre demencia degenerativa primaria y demencia vascular.

Se realizó un examen neurológico y se utilizaron los informes médicos cuando estaban disponibles, para ayudar en el proceso diagnóstico. Se entrevistaron también informadores externos cuando se consideró que la información proporcionada por el anciano o anciana seleccionados no era fiable.

Todos los probables “casos incidentes” y los casos dudosos de demencia identificados por los psiquiatras fueron presentados en un panel de psiquiatras, que examinó toda la documentación disponible. Para el diagnóstico de “caso incidente” de demencia, y tipo de demencia, se consideró necesario un acuerdo de al menos tres de cada cuatro psiquiatras.

Si bien la experiencia previa en ZARADEMP 0 sugirió una dificultad de convencer a los ancianos para venir al hospital para su evaluación, se programó también una Fase III o fase hospitalaria para confirmar el diagnóstico y tipo de demencia, en tantos pacientes como fuese posible.

4. MUESTRA

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

De una población universo constituida por 153.851 sujetos, de los cuales 66.456 eran hombres (43,2 %) y 87.395 mujeres (56,8 %), se obtuvo una muestra aleatoria de la lista del Censo de la ciudad de Zaragoza del año 1991 tanto de hombres como de mujeres de 55 o más años de edad. El único criterio para pertenecer a la muestra fue superar esta edad. Esta muestra fue estratificada por género y edad en categorías de 5 años.

Las consideraciones que guiaron el diseño de la muestra fueron:

- Las tasas de incidencia comunicadas en la bibliografía internacional con anterioridad al diseño del proyecto ZARADEMP I, eran más bien provisionales y con cifras considerablemente variables; sin embargo, en vista de los datos de ZARADEMP 0 (Lobo, 1997), se esperó encontrar una tasa global de incidencia de un caso por 100 personas/año.
- Los estudios caso-control comunicados hasta el momento del diseño, utilizaban casos hospitalarios o casos prevalentes y las *odds ratios* diferían en relación con los distintos factores analizados.

- La distribución de los potenciales factores de riesgo seleccionados, también variaba considerablemente en los controles en distintos estudios.

Para calcular el tamaño muestral inicial, el Proyecto se apoyó en los siguientes datos de ZARADEMP 0⁽¹⁶⁾:

- Una prevalencia global de demencia esperada de un 5,5%.
- El alto valor predictivo negativo de los instrumentos de cribado (crucial en la Ola I, cuando había que seleccionar sujetos no demenciados para el estudio de seguimiento), tales como las versiones españolas del *Mini Mental Status Examination*⁽²²⁾ (97,8%) y el *Geriatric Mental State*⁽²²⁾ (98,3%).
- La tasa de no respuesta.

4.2. MUESTRA INICIAL

El primer banco de datos del Proyecto ZARADEMP, una vez realizado el muestreo, consistía en 9.739 sujetos mayores de 55 años (4.019 hombres y 5.720 mujeres), considerada una muestra suficientemente representativa para la generalización de los resultados a población general.

Tras el muestreo y la construcción de esta primera base de datos, se procedió a llevar a cabo el estudio de campo. Tal como era de esperar, no todos los sujetos de la muestra inicial ($N = 9.739$) completarían la entrevista en cada una de las mediciones.

La tabla 4.2 muestra la estratificación de la muestra inicial por grupos de 5 años de edad y género de los sujetos.

Estrato de edad (años)	Hombres	Mujeres	R* hombres	R* mujeres	DEM** hombres	DEM** mujeres
55 – 59	664	789	403	436	24	37
60 – 64	665	811	378	455	16	29
65 – 69	574	841	324	433	17	48
70 – 74	503	786	255	344	23	62
75 – 79	415	756	171	241	27	91
80 +	1198	1737	297	320	99	273
Total	4019	5720	1828	2229	206	540

Tabla 4.2. Estratificación de la muestra inicial según edad y sexo

Total: número de sujetos que fueron seleccionados del censo municipal

** R: número de sujetos que fueron entrevistados, excluyendo los DEM*

*** DEM: número de “probables casos de demencia o deterioro cognoscitivo”*

4.3. CAUSAS DE NO ENTREVISTA.

Tal y como era de esperar, no todos los sujetos de la muestra inicial ($N = 9.739$) completarían la entrevista en cada una de las mediciones. Las causas de no entrevista han sido agrupadas en cuatro categorías:

A. ILOCALIZABLES:

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

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

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

B. EMIGRADOS:

Se consideró que un sujeto había emigrado, cuando al no localizarlo, se averiguaba de forma concluyente que el sujeto estaba empadronado en otro municipio o vivía más de 6 meses fuera de la ciudad de Zaragoza o de sus barrios periféricos que incluidos en el estudio.

C. NEGATIVAS:

Se consideró como una negativa cuando el sujeto se negaba a participar o a concertar una cita o, una vez concertada, se quiso retirar del estudio y se negó a colaborar en la entrevista. También se consideraron como negativas las entrevistas que no se pudieron realizar porque los familiares trasmitieron la negativa del sujeto o no permitieron contactar con él. Además se recogía información, si era posible, de cuáles eran los motivos aducidos por el sujeto para no participar en el estudio.

D. FALLECIDOS:

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

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

La tasa de rechazo tras Ola I fue del 20,5% (N = 2.001), tras la Ola II del 9,9% (N = 402), y tras la Ola II 9,3% (N = 293). En cada una de las tres Olas, la proporción de no respuesta debida a rechazos fue significativamente más alta en mujeres, comparada con los varones: en la Ola I, fue 43,7% vs 35,9% ($z = 5,44$, $p < 0,0001$); en la Ola II, fue 54,6% vs 41,8% ($z = 3,6$, $p < 0,0001$), en la Ola III, fue 46,9% vs 29,6% ($z = 4,80\%$, $p < 0,0001$).

La tabla 4.3.1 muestra los motivos de no respuesta en las tres Olas, según el sexo.

	Emigrados		Fallecidos		Ilocalizables		Negativas		Total
	N	%	N	%	N	%	N	%	
ZARADEMP I*									
Mujeres	220	7,5	968	32,8	473	16,0	1289	43,7	2950
Hombres	127	6,4	874	44,1	269	13,6	712	35,9	1982
Total	347	7,0	1842	37,3	742	15,0	2001	40,6	4932
ZARADEMP II									
Mujeres	32	7,2	124	28,0	45	10,1	242	54,6	443
Hombres	33	8,6	161	42,0	29	7,6	160	41,8	383
Total	65	7,9	285	34,5	74	9,0	402	48,7	826
ZARADEMP III									
Mujeres	36	9,0	118	29,6	58	14,5	187	46,9	399
Hombres	31	8,7	174	48,6	47	13,1	106	29,6	358
Total	67	8,9	292	38,6	105	13,9	293	38,7	757

Tabla 4.3.1. Motivos de no respuesta según el sexo en las tres Olas

*(Se eliminaron 4 entrevistas en el control de calidad)

4.4. MUESTRA DEFINITIVA DEL ESTUDIO

De la muestra inicial ($N=9.739$), un total de 4.803 sujetos completaron la Ola I del estudio, debido a las causas de no entrevista. Ésta es la muestra “real” y definitiva del estudio de base, tras las pérdidas ya citadas. De aquí en adelante se referirá a esta como “muestra”, para distinguirla de la “muestra inicial”.

La tabla 4.4.1 muestra la distribución de la muestra definitiva por sexo y estratificada por grupo de edad de las tres Olas. La figura 4.4.1 ilustra la distribución de la muestra definitiva por sexo y estrato de edad de ZARADEMP I.

ZARADEMP I			ZARADEMP II			ZARADEMP III			
Edad	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total
55 – 59	77	88	165	0	0	0	0	0	0
60 – 64	439	484	923	254	279	533	68	77	145
65 – 69	391	474	865	333	382	715	272	295	567
70 – 74	345	492	837	293	358	651	263	291	554
75 – 79	245	372	617	218	317	535	196	292	488
80 +	535	861	1.396	350	453	803	262	387	649
Total	2.032	2.771	4.803	1.448	1.789	3.237	1.061	1.342	2.403

Tabla 4.4.1 Distribución de la muestra por sexo y grupo de edad en las tres Olas.

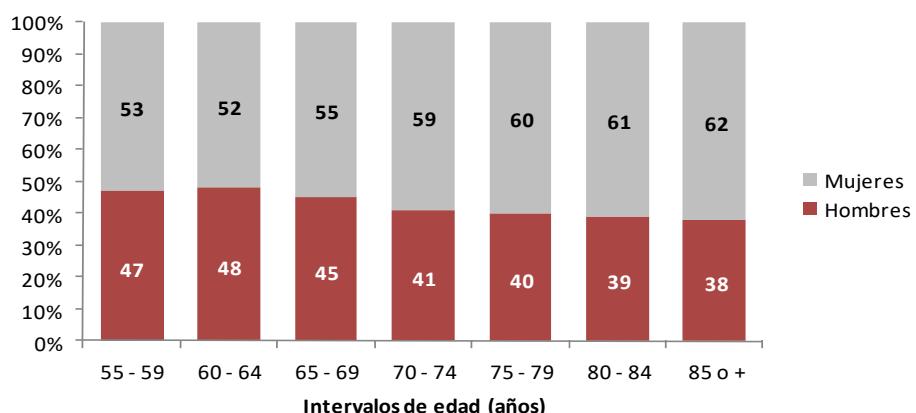


Figura 4.4.1 Distribución de la muestra de ZARADEMP I por sexo y grupo de edad

Tras eliminar los casos y subcasos de demencia de la Ola I ($N = 746$), se invitó a 4.061 sujetos para el seguimiento en la Ola II, que fue completada por 3.237 de ellos. De éstos, se excluyeron de nuevo los casos y subcasos de demencia de la Ola II ($N = 77$), y 3.160 fueron instados a participar en la Ola III, que fue completada por 2.403 sujetos, de los cuales, 69 resultaron casos o subcasos.

En la Ola I, 159 individuos fueron considerados “casos dudosos” de demencia por los “lay interviewers”, y 79 individuos fueron considerados casos por el psiquiatra investigador, tras el examen en el domicilio del anciano.

En las Olas II y III fueron identificados 170 “casos probables” o “casos dudosos” de demencia por los psiquiatras de investigación, de acuerdo con el procedimiento de cribado de casos. Estos ancianos fueron presentados al panel diagnóstico. Se consiguió un acuerdo en el panel en 160 individuos (91,4%), y 146 de ellos fueron considerados casos de demencia.

En cuanto a las características sociodemográficas (Tabla 4.4.2. Características sociodemográficas de la muestra en las tres Olas), la proporción de sujetos analfabetos en la Ola I (10,8%) es significativamente más alta que en la Ola II (7,5%) ($z = 4,92$, $p < 0,0001$) y que en la Ola III (6,3%) ($z = 6,16$, $p < 0,0001$).

Tabla 4.4.2. Características sociodemográficas de la muestra en las tres Olas.

	ZARADEMP I		ZARADEMP II		ZARADEMP III	
	N	%	N	%	N	%
Estado civil						
Soltero	389	8,1	228	7,0	185	7,7
Casado/Pareja	2.796	58,2	2.013	62,2	1.468	61,1
Viudo	1.494	31,1	908	28,1	692	28,8
Separado/Divorciado	65	1,4	50	1,5	40	1,7
Religioso	45	0,9	31	1,0	17	0,7
Sin datos	14	0,3	7	0,2	1	0,0
Total	4.803		3.237		2.403	

	ZARADEMP I		ZARADEMP II		ZARADEMP III	
Nivel educativo						
Sin estudios	521	10,8	243	7,5	151	6,3
Primarios completos	1.729	36,0	1.102	34,0	795	33,1
Primarios incompletos	1.778	37,0	1.285	39,7	978	40,7
Bachillerato	363	7,5	297	9,2	240	10,0
Universitarios	354	7,3	288	8,9	226	9,4
Sin datos	58	1,2	22	0,7	13	0,5
Total	4.803		3.237		2.403	

5. VARIABLES DE ESTUDIO E INSTRUMENTOS

La Entrevista ZARADEMP I incluye las versiones en español estandarizadas de la *Geriatric Mental State-History and Aetiology Schedule-Automated Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy package* (GMS-HAS-AGECAT)^(23,24), *The European Community Concerted Action on the Epidemiology and Prevention of Dementia (EURODEM) Risk Factors Questionnaire*⁽¹⁹⁾, que incluye información relacionada con la historia médica y psiquiátrica y puede ser utilizado por entrevistadores del proyecto, en la sección 8^a.

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

5.1. VARIABLES PRIMARIAS

5.1.1. EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE.

El proceso para la evaluación y el diagnóstico del DCL fue el siguiente: en una primera fase, de forma ciega a los resultados del trabajo de campo, un grupo de psiquiatras del estudio (y un psicólogo) operativizaron los ítems relevantes en la entrevista ZARADEMP para cumplir con los criterios DSM-5⁽¹⁾. En segundo lugar, los psiquiatras del estudio revisaron

toda la información de la entrevista ZARADEMP de la “Ola 1” y clasificaron a los individuos en las categorías operativizadas de “casos” o “no-casos”. En base a los criterios DSM-5 (APA, 2014), los individuos con psicosis y depresión grave (definidos como síntomas de nivel 3 o superior de AGECAT, estadio II) fueron excluidos del constructo “DSM-5-DCL”.

Los criterios DSM-5 para DCL son los siguientes ⁽¹⁾:

A. Evidencias de un declive cognitivo moderado comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos.

1. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva, y

2. Un deterioro moderado del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.

B. Los déficits cognitivos no interfieren en la capacidad de independencia en las actividades cotidianas.

C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium.

D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (especialmente psicosis y depresión grave).

5.1.2. STATUS AL FINAL DEL SEGUIMIENTO

El status del participante al final del seguimiento (caso de demencia incidente o censurado) se define según se explicó en el apartado 2.

5.1.3. TIEMPO DE SEGUIMIENTO

El periodo de seguimiento terminó en el segundo examen de seguimiento (Ola III) para los no demenciados, en la fecha de contacto para las negativas, en la fecha de migración o de muerte (basado en los datos oficiales del Censo), o en el momento de aparición de la demencia de los casos.

Se estimó el tiempo de aparición de la demencia como el tiempo desde el inicio hasta el punto medio entre el diagnóstico y el examen anterior.

5.2. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

5.2.1. EDAD EN EL ESTUDIO DE BASE

La edad en el estudio de base se calcula a partir de la fecha de realización de la Entrevista ZARADEM I en la Ola I y la fecha de nacimiento del sujeto obtenida del Censo Municipal de la Ciudad de Zaragoza (ítem 02001).

5.2.2. SEXO

Este dato proviene de la información obtenida del Censo Municipal de la ciudad de Zaragoza. Se trata de una variable dicotómica, que toma los valores “varón” y “mujer” (ítem 02002).

5.2.3. AÑOS DE ESTUDIO

Fue calculada como la diferencia, en años, entre la edad de finalización e inicio de los estudios (ítems 02009 y 02010). Posteriormente, esta información fue contrastada con el “máximo nivel de estudios (formales) alcanzados” (ítem 02011) para comprobar/evitar posibles incoherencias/discrepancias en la información de estas variables.

5.2.4. NIVEL DE ESTUDIOS

A partir de la información recogida en la sección 2^a de la Entrevista ZARADEM I, se crearon tres categorías para el nivel de estudios:

- Analfabetos: sujetos que no saben leer ni escribir y/o no habían completado dos años de formación primaria reglada.
- Estudios primarios: sujetos que saben leer y escribir y tienen más de dos años de formación primaria reglada.
- Estudios secundarios o universitarios: sujetos con formación profesional reglada o bachillerato o estudios universitarios.

Se agruparon las categorías “analfabetos” y “estudios primarios”, resultando una variable dicotómica con los niveles “analfabetos/primarios” y “secundarios/universitarios”.

5.2.5. TIPO DE CONVIVENCIA

Fue categorizada en cuatro niveles, en función de con quién reside la persona entrevistada (ítem 01012):

- Sólo.
- Cónyuge.
- Hijos.
- Otros.

Se agruparon las categorías “cónyuge”, “hijos” y “otros”, resultando una variable dicotómica con los niveles “sólo” y “acompañado”.

5.2.6. ESTADO CIVIL

Se decidieron cinco posibilidades exclusivas entre sí (ítem 02003):

- Soltero
- Casado/Pareja
- Separado/Divorciado
- Viudo
- Religioso

Se agruparon las categorías “soltero” y ”religioso”.

5.3. RENDIMIENTO COGNOSCITIVO

El rendimiento cognoscitivo se obtuvo a través de la versión española estandarizada del *Mini Mental Status Examination* (MMSE) ⁽²²⁾ como un indicador fiable y válido de la función cognoscitiva ⁽²⁵⁾.

5.4. INDICADORES DE SALUD

5.4.1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El criterio utilizado para identificar la hipertensión en los sujetos estudiados se calculó en función de si los sujetos estaban bajo tratamiento para la hipertensión y las mediciones de tensión arterial realizadas por *lay interviewers* (ítems 05006 de la sección 5^a y 07001-07003 de la sección 6^a).

Si el sujeto informó tomar antihipertensivos (AHT) o tenía una TAS media ≥ 140 mmHg o una TAD media ≥ 90 mmHg , fue codificado como “caso” de hipertensión arterial (HTA).

5.4.2. DIABETES MELLITUS

Los sujetos que referían un diagnóstico médico de Diabetes Mellitus y seguían algún tipo de tratamiento específico (dieta, hipoglucemiantes orales o insulina) fueron codificados como “casos” de esta enfermedad (ítems 050071 – 050075 de la sección 5^a).

5.4.3. ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD VASCULAR

Los antecedentes de enfermedad vascular se definen como la presencia de episodios previos de infarto agudo de miocardio (IAM), angina inestable (AI) o accidente cerebrovascular (ACV) establecidos en el examen inicial.

Se realizaron preguntas protocolizadas en la sección 5^a, mediante las cuales se obtenía información sobre la presencia o ausencia de infarto agudo de miocardio (IAM), angina inestable (AI) y accidente cerebrovascular (ACV). Los sujetos cuya información resultó dudosa, incongruente o no fiable fueron excluidos del estudio.

5.4.4. RENDIMIENTO FUNCIONAL

Dado que no se dispone de una medida directa del nivel de ejercicio físico del sujeto, se usará el rendimiento funcional como una aproximación de la misma, que se recoge en la sección 10^a.

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

5.4.4.1. ACTIVIDADES BÁSICAS DE LA VIDA DIARIA (ABVD)

Se codificaron los ítems 10013-19, de la sección 10^a, correspondientes al índice de Katz^(26,27) tal y como fueron recogidos en la entrevista, con las categorías:

- Independiente.
- Precisa ayuda.
- Dependiente.

Además se creó una variable binaria como criterio total de disfuncionalidad en ABVD. Los sujetos que fueron nominados en todos los ítems de ABVD como “independientes” fueron clasificados como tales, y los sujetos que al menos “precisaban ayuda” o eran “dependientes” en al menos uno de los ítems eran clasificados como “dependientes”. Consideramos que aquellos sujetos dependientes tendrán un nivel de ejercicio físico menor que aquellos considerados independientes.

5.4.4.2. ACTIVIDADES INSTRUMENTALES DE LA VIDA DIARIA (AIVD)

Se codificaron los ítems 10005-12, de la sección 10^a, correspondientes a la escala de Lawton y Brody⁽²⁸⁾ tal y como fueron recogidos en la entrevista, con las categorías:

- Independiente.
- Precisa ayuda.
- Dependiente.

Además, se creó una variable binaria como criterio total de disfuncionalidad en AIVD. Los sujetos que fueron nominados en todos los ítems de AIVD como “independientes” fueron clasificados como tales, y los sujetos que al menos “precisaban ayuda” o eran “dependientes” en al menos uno de los ítems eran clasificados como “dependientes”.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

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

Las diferencias según estado funcional en las variables del baseline en estudio fueron evaluadas mediante el contraste de independencia de χ^2 (Chi-Cuadrado) para las variables categóricas y el contraste t de Student para las continuas.

Se calcularon las tasas de incidencia de demencia según clasificación DCL. Posteriormente, construimos las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según clasificación DCL. Además, se calculó el riesgo de demencia durante el seguimiento según clasificación DCL mediante modelos multivariados de regresión de Cox⁽²⁹⁾. Para explorar los mecanismos que explican la asociación entre DCL y demencia incidente, utilizamos series de modelos en los que gradualmente controlamos por potenciales confusores.

El Modelo 0 incluyó DCL y edad del sujeto.

El Modelo 1 adicionalmente incluyó variables sociodemográficas (sexo, nivel de estudios, estado civil, tipo de convivencia).

El Modelo 2 adicionalmente incluyó rendimiento cognoscitivo.

Finalmente, el Modelo 3 adicionalmente incluyó indicadores de salud (estado de salud de los sujetos según el juicio del entrevistador, hipertensión arterial, diabetes mellitus, antecedentes de enfermedad vascular y dependencia en actividades de la vida diaria). Para

comprobar la asunción de riesgos proporcionales, observamos el gráfico de los residuos de Schoenfeld⁽³⁰⁾ para aquellas variables continuas y el gráfico de curvas log-log para aquellas variables categóricas. La bondad de los ajustes realizados mediante los modelos de regresión de Cox fue evaluada mediante el coeficiente de determinación de Royston⁽³¹⁾.

En un segundo paso de los análisis de supervivencia, estimamos la fracción de la mortalidad en la población atribuible al DCL. Esta medida de impacto potencial estima la proporción del riesgo de mortalidad que podría ser evitado si la exposición (DCL en este caso) se hubiera eliminado de la población⁽³²⁾. Para estimar la fracción de riesgo de mortalidad atribuible al DCL, se realizó la siguiente operación: $[px(HR-1)/(1+px(HR-1))] \times 100$ (“p” representa la proporción de sujetos que fueron expuestos a DCL y “HR” representa el “hazard ratio” de DCL en el modelo multivariable)⁽³²⁾.

El intervalo de confianza fue estimado mediante el método de sustitución⁽³³⁾.

Todos los valores de p fueron de dos colas y usamos técnicas de remuestreo para calcular todos los intervalos de confianza (IC) con un nivel de confianza del 95%.

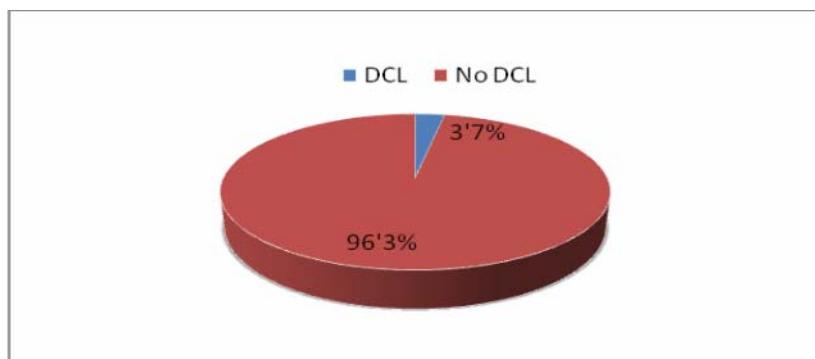
Se utilizó el *software* estadístico *IBM SPSS v.19* (licencia Universidad de Zaragoza) para la realización de los análisis estadísticos.

RESULTADOS

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO EN EL ESTUDIO DE BASE SEGÚN DIAGNÓSTICO DE DETERIORO COGNITIVO LEVE.

Al inicio del estudio, de los 4.803 sujetos incluidos en el estudio de base del Proyecto ZARADEMP, 3.780 (78,7%) cumplieron los criterios para poder ser clasificados como “caso de deterioro cognitivo leve (DCL)” o “no caso de DCL”. De éstos, 139 (3,7%) fueron clasificados como “caso de DCL” y el resto, 3.641 (96,3%), fueron clasificados como “no caso de DCL” (figura 1).

Figura 1. Distribución sujetos según DCL.



1.1. COMPARACIÓN CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS.

Las tablas 1-5 muestran la comparación de las características sociodemográficas según diagnóstico de DCL.

	No DCL (N=3641)		DCL (N=139)		P
	Media	D.T	Media	D.T	
EDAD	71,7	9,1	80,7	8,9	<0,001

Tabla 1. Comparación de la media de edad según diagnóstico de DCL en el estudio de base.

D.T.: Desviación típica. p: valor p.

Los sujetos que presentaban DCL fueron de media 9 años mayores que aquellos cognitivamente intactos ($p<0,001$).

	No DCL (N=3641)		DCL (N=139)		p
	N	%	N	%	
Mujer	1963	53,9%	96	69,1%	
Hombre	1.678	46,1%	43	30,9%	<0,001

Tabla 2. Distribución del sexo según diagnóstico de DCL en el estudio de base.

p: valor p.

En el grupo con DCL observamos un porcentaje de mujeres un 15,2% mayor que en el grupo libre de DCL ($p<0,001$).

	No DCL (N=3641)		DCL (N=139)		P
	N	%	N	%	
Analfabeto	273	7,6%	14	10,1%	0,650
Primarios	2.685	74,4%	110	79,1%	
Medios/Superiores	651	18%	15	10,8%	

Tabla 3. Distribución del nivel educativo según diagnóstico de DCL en el estudio de base.

p: valor p.

Observamos un mayor porcentaje de individuos analfabetos en el grupo con DCL, aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística ($p=0,650$).

	No DCL (N=3641)		DCL (N=139)		P
	N	%	N	%	
Sólo	617	16,9%	24	17,3%	0,921
Cónyuge/hijos/ otros	3.024	83,1%	115	82,7%	

Tabla 4. Distribución del tipo de convivencia según diagnóstico de DCL en el estudio de base.

p: valor p.

No observamos diferencias significativas entre el tipo de convivencia y grupo de DCL ($p=0,921$).

	No DCL (N=3641)		DCL (N=139)		P
	N	%	N	%	
Soltero/Religioso	337	9,3%	9	6,5%	<0,001
Casado/Pareja	2.297	63,3%	54	38,8%	
Separado/Divorciado	52	1,4%	1	7,0%	
Viudo	945	26,0%	75	54,0%	

Tabla 5.Distribución del estado civil según diagnóstico de DCL en el estudio de base

p: valor *p*.

Observamos un porcentaje significativamente mayor de viudos y separados en el grupo de sujetos con DCL ($p<0,001$).

1.2 COMPARACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO MÉDICOS

La comparación de los factores de riesgo médicos según diagnóstico de DCL se muestra en la tabla 6.

	No DCL (N=3641)		DCL (N=139)		P
	N	%	N	%	
Hipertensión					
No caso	1178	32,4%	40	28,8%	0,369
Caso	2457	67,6%	99	71,2%	
Diabetes Mellitus					
No caso	3.181	88,0%	113	82,5%	0,053
Caso	434	12,0%	24	17,5%	
Antec. enf. vascular					
No caso	3.243	89,1%	111	79,9%	0,001
Caso	395	10,9%	28	20,1%	

Tabla 6.Distribución de los factores de riesgo médicos según diagnóstico de DCL en el estudio de base.

p: valor *p*.

Observamos un porcentaje mayor de hipertensos, diabéticos y enfermos vasculares en el grupo con DCL, aunque esta diferencia únicamente alcanzó la significación estadística para los antecedentes de enfermedad vascular ($p=0,001$).

1.3. COMPARACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO CONDUCTUALES.

La comparación de los factores de riesgo conductuales según diagnóstico de DCL se muestran en la tabla 7.

	No DCL (N=3641)		DCL (N=139)		P
	N	%	N	%	
Tabaco					
Nunca	2287	62,9%	104	74,8%	0,004
Exfumador	824	22,7%	27	19,4%	
Actual	526	14,5%	8	5,8%	
Alcohol					
Nunca	2187	60,2%	95	68,3%	0,024
Exconsumidor	425	11,7%	21	15,1%	
Ocasional	166	4,6%	3	2,2%	
Habitual	857	23,6%	20	14,4%	

Tabla 7. Distribución de los factores de riesgo conductuales según diagnóstico de DCL en el estudio de base. p: valor p

Encontramos una proporción significativamente mayor de sujetos fumadores y consumidores de alcohol entre aquellos no diagnosticados de DCL.

1.4 COMPARACIÓN RENDIMIENTO COGNITIVO.

La comparación del rendimiento cognitivo según diagnóstico de DCL se muestran en la tabla 8.

	No DCL (N=3641)	DCL (N=139)		P
MMSE	Media	D.T	Media	D.T
	27,3	2,6	26,0	2,2 <0,001

Tabla 8. Comparación de la media de puntuación obtenida en el MMSE según diagnóstico de DCL en el estudio de base. D.T.: Desviación típica. p: valor p.

Los sujetos que presentaban DCL obtuvieron de media 1,3 puntos menos en la versión española estandarizada del *Mini Mental Status Examination* (MMSE) que aquellos cognitivamente intactos ($p<0,001$).

1.5 COMPARACIÓN RENDIMIENTO FUNCIONAL

La comparación del rendimiento funcional según diagnóstico de DCL se muestra en la tabla 9.

	No DCL (N=3641)		DCL (N=139)		P
	N	%	N	%	
Independiente para ABVD	3.381	93,0%	133	95,7%	0,226
Dependiente para ABVD	253	7,0%	6	4,3%	

Tabla 9. Distribución de la dependencia para las actividades de la vida diaria según diagnóstico de DCL en el estudio de base. ABVD: Actividades de la vida diaria. p: valor p.

Observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas en la dependencia en las actividades de la vida diaria entre casos y no casos de DCL.

2. ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA DE DEMENCIA

El siguiente diagrama de flujo (figura 2) muestra el número de sujetos que desarrollaron demencia según diagnóstico de DCL.

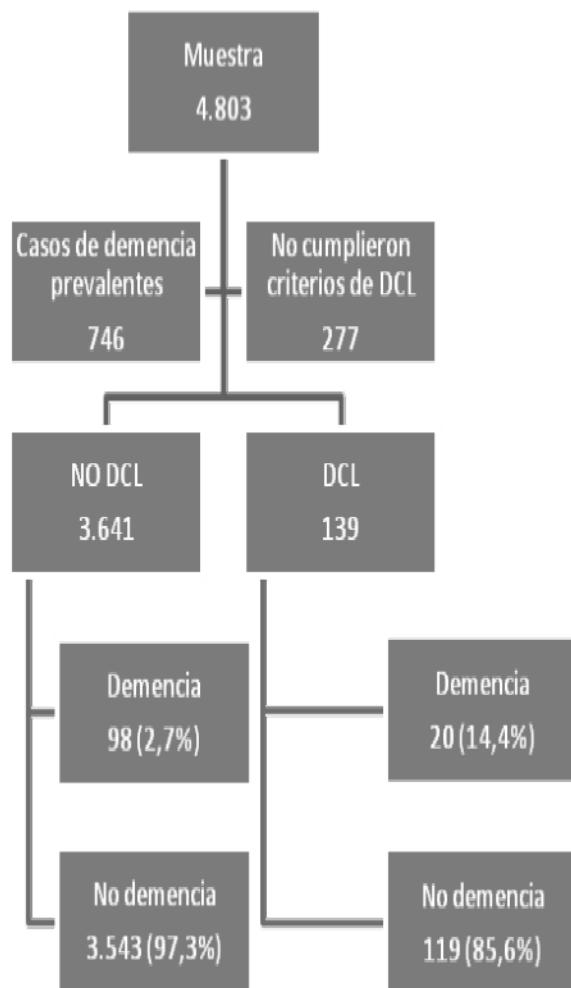


Figura 2. Diagrama de flujo de clasificación de los sujetos según diagnóstico de DCL en el estudio de base y mortalidad durante el seguimiento.

Podemos observar que, durante los 4,5 años de seguimiento, 98 sujetos cognitivamente intactos (2,7%), y 20 casos de DCL (14,4%) desarrollaron demencia. Siendo, la incidencia de demencia en el grupo “DCL” significativamente mayor que en el grupo de sujetos cognitivamente intactos ($p<0,001$).

3. ANÁLISIS DE LAS TASAS DE INCIDENCIA DE DEMENCIA.

Las tasas de incidencia de demencia según grupo diagnóstico de DCL se muestran en la tabla 10

	Casos de demencia	Personas-año	TI (1.000 personas-año)	IC 95%	RTI	IC 95%
Tasa global	118	14.914	7,91	6,55-9,48		
No DCL	98	14.460	6,78	5,50-8,26	1	
DCL	20	454	44,05	26,91-68,04	6,49	3,80-10,58

Tabla 10. Tasa de demencia global según diagnóstico de DCL.

TI: Tasa de incidencia de demencia. IC: Intervalo de confianza. RTI: Razón de tasas de incidencia.

Así, la tasa de conversión a demencia fue 6,5 veces mayor (RTI: 6,49; IC 95%: 3,80-10,58) en los sujetos que presentaban DCL respecto a aquellos cognitivamente intactos. Esta diferencia fue estadísticamente significativa, ya que el intervalo de confianza no incluye la unidad.

4. ANÁLISIS DE LAS CURVAS DE SUPERVIVENCIA

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según diagnóstico de DCL se muestran en la figura 3.

Mediante la inspección gráfica de las curvas de supervivencia, podemos observar cómo la supervivencia a la demencia es menor en los casos de DCL en comparación con aquellos cognitivamente intactos. Esta tendencia se aprecia de manera persistente durante todo el seguimiento, siendo dicha diferencia estadísticamente significativa, ya que el contraste log-rank de comparación de curvas de supervivencia arroja un valor $p < 0,001$ (Tabla 11).

	Chi-cuadrado	g.l.	p
Log Rank (Mantel-Cox)	77,36	1	<0,001

Tabla 11. Contraste log-rank para la diferencia de curvas de supervivencia. g.l.: grados de libertad

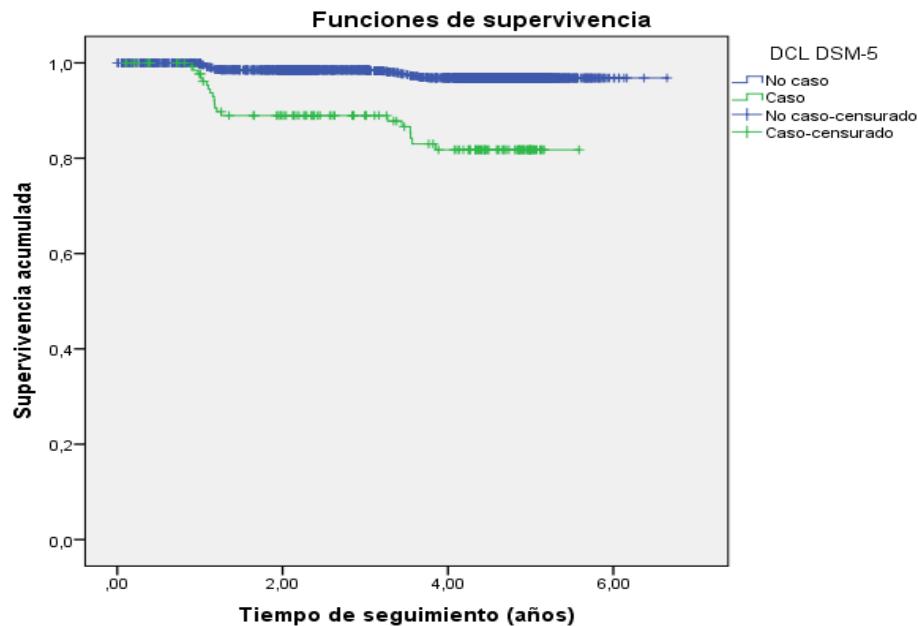


Figura 3. Curva de supervivencia según diagnóstico de DCL.

Adicionalmente, obtenemos una supervivencia media a la demencia de 5 años (IC 95%: 4,67-5,20) para aquellos diagnosticados de DCL en el estudio de base y de 6,5 años (IC 95%: 6'48-6'54). Siendo dicha diferencia estadísticamente significativa, ya que los intervalos de confianza de ambas no se solapan.

5. ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX

5.1 MODELO BIVARIADO DE REGRESIÓN DE COX

Los resultados del modelo de regresión de Cox bivariado (ajustados únicamente por edad) para el riesgo de demencia global según diagnóstico de DCL se muestra en la tabla 12.

	Demencia global		
	HR	IC 95%	p
DCL (caso)	2,54	1,54 – 4,19	< 0,001
Edad (años)	1,14	1,11 – 1,16	<0,001

Tabla 12. Modelo bivariado de regresión de Cox

HR: Hazard ratio.

IC: Intervalo de confianza.

p: valor p.

En el modelo bivariado, observamos que los sujetos con DCL tuvieron más del doble de riesgo de demencia global que aquellos cognitivamente intactos (HR: 2,54; IC 95%: 1,54 – 4,19), una vez eliminado el efecto de la edad en dicha asociación. Además, como el intervalo de confianza del 95% no incluyó la unidad (HR=1), concluimos que dicho riesgo fue estadísticamente significativo ($p<0,001$).

El riesgo de demencia asociado a la edad también fue estadísticamente significativo: por cada año cumplido, aumenta el riesgo de demencia global un 14% (HR: 1,14; IC 95%: 1,14 – 1,16). Además, como el intervalo de confianza del 95% no incluyó la unidad (HR=1), concluimos que dicho riesgo fue estadísticamente significativo ($p<0,001$).

5.2 MODELO MULTIVARIADO DE REGRESIÓN DE COX.

Los resultados del modelo de regresión de Cox multivariado (ajustado por potenciales confusores) para el riesgo de demencia global según diagnóstico de DCL se muestra en la tabla 13.

	Demencia global		
	HR	IC 95%	p
DCL (caso)	2,54	1,54 – 4,19	< 0,001
Edad (años)	1,14	1,11 – 1,16	< 0,001
Sexo (mujer)	1,02	0,66 – 1,57	0,942
Nivel educativo (ref. analfabeto)	1	-	-
Primarios	0,71	0,44 – 1,16	0,175
Medios/Superiores	0,45	0,18 – 1,10	0,082
Estado civil (ref. soltero)	1	-	-
Casado/Pareja	2,31	0,80 – 6,71	0,122
Separado/Divorciado	2,87	0,32 – 26,08	0,348
Viudo	3,86	1,37 – 10,84	0,010
Tipo de convivencia (solo)	0,58	0,34 – 1,02	0,058
Rendimiento cognitivo (puntuación MMSE)	0,88	0,84 – 0,91	< 0,001
Hipertensión (caso)	0,83	0,55 – 1,24	0,354
Diabetes (caso)	1,08	0,62 – 1,87	0,791
Enfermedad vascular (caso)	1,36	0,83 – 2,25	0,225
ABVD (dependiente)	1,28	0,73 – 2,05	0,433
AIVD (dependiente)	2,31	1,40 – 3,80	0,001

Tabla 13. Modelo de regresión de Cox multivariado

HR: Hazard ratio. IC: Intervalo de confianza. p: valor p. DCL: Deterioro cognitivo leve. MMSE: Mini-Mental Status Examination. ABVD: Actividades básicas de la vida diaria. AIVD: Actividades instrumentales de la vida diaria.

Tras ajustar el riesgo de demencia global asociado al DCL por los distintos confusores y/o potenciales modificadores del efecto, se obtuvo un riesgo de demencia global (*hazard ratio, HR*) un 2,5 veces mayor en los sujetos con DCL en comparación con aquellos cognitivamente intactos (HR: 2,54; IC 95%: 1,54 – 4,19). Además, como el intervalo de confianza del 95% no incluyó la unidad (HR=1), concluimos que dicho riesgo fue estadísticamente significativo ($p<0,001$). Notemos que dicho HR apenas ha variado respecto al modelo bivariado, por tanto, el DCL es un factor de riesgo de demencia global independiente del resto de covariables en estudio.

- El riesgo de demencia asociado a la edad también fue estadísticamente significativo (HR: 1,14; IC 95%: 1,11 – 1,16). Por cada año cumplido, aumenta el riesgo un 14%.

- Respecto a las variables sexo, nivel educativo y tipo de convivencia, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, ya que los intervalos de confianza incluyen la unidad y $p>0,05$.

- En la distribución según el estado civil de los sujetos, solo se observa un aumento del riesgo en aquellos sujetos viudos (HR: 3,86; IC 95%: 1,37 – 10,84).

- El riesgo de desarrollar demencia es menor cuanto mayor fuera la puntuación obtenida en el MMSE (HR: 0,88; IC 95%: 0,84 – 0,91). Por cada punto obtenido, disminuye el riesgo un 12%.

- Los tres factores de riesgo cardiovascular estudiados no se asocian a un mayor riesgo, al incluir sus intervalos de confianza la unidad. Es decir, ni los sujetos hipertensos, ni los diabéticos, ni aquellos que habían sufrido enfermedades vasculares tienen un mayor riesgo de desarrollar demencia.

- En cuanto al rendimiento funcional, solo la dependencia para las actividades instrumentales de la vida diaria aumenta significativamente el riesgo de conversión a demencia (HR 2,31; IC 95%: 1,40 – 3,80), mientras que no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en el grupo dependiente para las actividades básicas.

La figura 4 muestra las curvas log-log según diagnóstico de DCL para la comprobación de la asunción de riesgos proporcionales en el modelo de regresión de Cox multivariado.

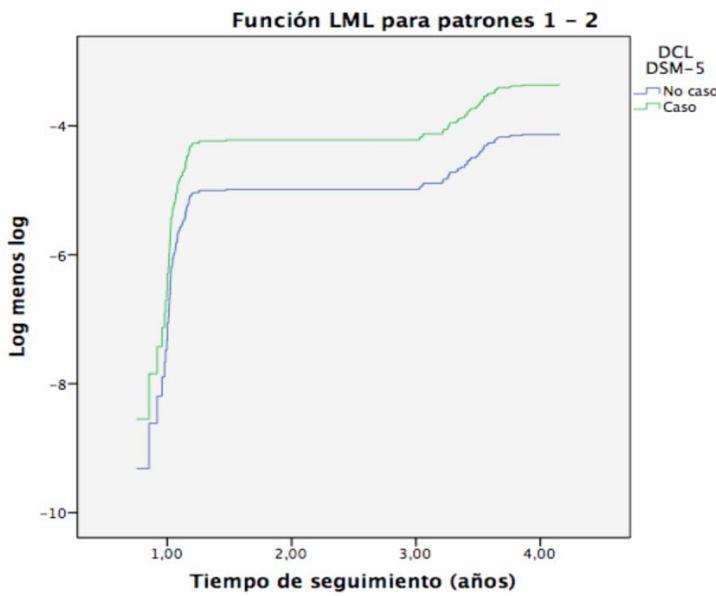


Figura 4. Curvas log-log para DCL del modelo de regresión de Cox multivariado para la mortalidad.

Ya que ambas curvas son aproximadamente paralelas, podemos concluir que el HR de la variable DCL, controlando el resto de covariables sobre el riesgo de demencia global, se mantiene constante a lo largo del tiempo de seguimiento.

Para cuantificar la bondad del ajuste del modelo multivariado se calculó el coeficiente de determinación de Royston, obteniendo un valor de 0,83. Es decir, el 83% de la variabilidad del tiempo de supervivencia a la demencia global de los sujetos en estudio viene explicada por el diagnóstico de DCL y demás variables incluidas en el modelo multivariado.

5.3. FRACCIÓN DE DEMENCIA POBLACIONAL ATRIBUIBLE AL DETERIORO COGNITIVO LEVE.

Se estimó que la proporción de la población con DCL-DSM-5 fue de 3,4%. Luego, la Fracción de Demencia Poblacional Atribuible al DCL fue del 4,97% (IC del 95%: 1,80% - 9,78%). Esto es, aproximadamente, el 5% de los casos de demencia observados durante los 4,5 años de seguimiento son atribuidos al DCL, y podrían ser evitados si elimináramos la exposición al mismo.

DISCUSIÓN

1. PRINCIPALES RESULTADOS

Siguiendo la línea de un trabajo anterior⁽¹⁴⁾ del Grupo ZARADEMP con DCL operativizado según los nuevos criterios DSM-5, se encontró que éste se asoció con un mayor riesgo de demencia, eliminando el efecto de potenciales confusores y/o modificadores del efecto en este caso. Específicamente, se obtuvo un riesgo de demencia global 2,5 veces mayor en los sujetos con DCL en comparación con aquellos cognitivamente intactos. Además, Esto es, aproximadamente, el 5% de los casos de demencia observados durante los 4,5 años de seguimiento son atribuidos al DCL, y podrían ser evitados si elimináramos la exposición al mismo.

Hasta la fecha, somos los primeros autores que reportan un riesgo relativo de demencia global según el DCL-DSM-5 ajustado por potenciales factores de riesgo, y también los primeros en reportar una Fracción de Demencia Poblacional Atribuible al DCL del 4,97%.

Una vez obtenido este resultado, podría pensarse que los factores de confusión del DCL podrían explicar tanto la tasa de incidencia más elevada como la mayor conversión a demencia en los individuos DSM-5-DCL en comparación con aquellos sin DCL.

Sin embargo, la asociación con la demencia se conserva en los individuos DSM-5-DCL después de controlar los factores demográficos, además de los factores de riesgo conductuales y médicos.

Por lo tanto, estos datos sobre el aumento del riesgo en los individuos con DSM-5-DCL parecen sólidos.

Analizar estas diferencias en la distribución de diferentes variables según el diagnóstico de DCL mediante criterios DSM-5 era uno de los objetivos del trabajo, centrándonos en las características sociodemográficas (edad, sexo y nivel educativo), factores de riesgo conductuales (consumo de tabaco, consumo de alcohol y obesidad), factores de riesgo médicos (hipertensión arterial, diabetes mellitus y antecedentes de enfermedad vascular) y el rendimiento funcional del paciente.

Los factores de riesgo más importantes que hemos obtenido con el estudio son la edad y el deterioro cognitivo previo.

Estos resultados han sido comparados con otros estudios realizados en los últimos años, equiparándose en gran medida a este trabajo de fin de grado.⁽³⁴⁻⁴⁶⁾

-EDAD^(39,43,45,46): por cada año cumplido, aumenta el riesgo de sufrir demencia un 14%, siendo la edad media del grupo con DCL 9 años superior a la media del grupo control.

-RENDIMIENTO INTELECTUAL^(34,35,36,37,44,46): El riesgo de desarrollar demencia es menor cuanto mayor fuera la puntuación obtenida en el Mini Mental. Por cada punto obtenido, disminuye el riesgo un 12%, siendo la puntuación media obtenida por el grupo con DCL 1,3 puntos inferior al grupo de individuos cognitivamente intactos.

Llevado a la práctica, el objetivo de la prevención de esta enfermedad es mantener el nivel intelectual y físico del paciente, para conseguir un buen rendimiento funcional.

-FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES: Ninguno de estos tres factores se asocian a un mayor riesgo de desarrollar demencia.

Es decir, en nuestro trabajo, ni los sujetos hipertensos, ni los diabéticos, ni aquellos que habían sufrido enfermedades vasculares tienen un mayor riesgo de desarrollar demencia.

Durante los 4,5 años de seguimiento de nuestro estudio, 98 sujetos cognitivamente intactos (2,7%), y 20 casos de DCL (14,4%) desarrollaron demencia. La tasa de conversión a demencia para los dos grupos fue de 8 casos por cada mil personas en un año, siendo la del grupo con DCL (44 casos por cada mil personas en un año) 6,5 veces mayor que la del grupo control (7 casos por cada mil personas en un año).

Revisando algunos de los estudios más recientes se observan relaciones destacables con la incidencia⁽⁴⁹⁾ (siendo del 4,8% en el grupo control y del 14,3% en los casos de DCL) y la prevalencia^(32,50) (siendo alrededor del 22%, en comparación con el 18% de nuestra muestra). Las estimaciones de prevalencia de demencia en personas mayores de 60 años, van del 4.6% en Europa Central al 8.7% en África del Norte y el Medio Este según el informe mundial sobre Alzheimer del 2015⁽⁵¹⁾). La tasa de conversión^(32,48) se sitúa en torno al 4%, siendo del 8% de nuestro estudio.

2. MÉTODOS

Una fortaleza del estudio se relaciona con el gran tamaño muestral, representativo de una población de una ciudad de España, que incluye, además, personas institucionalizadas.

Se ha sugerido que los estudios de las personas mayores con deterioro cognitivo pueden ser desafiados por pérdidas durante el seguimiento⁵². Sin embargo, la proporción de los abandonos en este estudio no fue alta (rango 12-16%), y no se observaron diferencias significativas en las variables sociodemográficas y clínicas respecto a aquellos que continuaron durante el seguimiento.

Hasta el momento, únicamente nuestro grupo de investigación había reportado la tasa de conversión a demencia según DCL-DSM-5¹², pero no se habían calculado medidas epidemiológicas de asociación (como el HR) ajustadas mediante modelos multivariados de supervivencia (Cox).

3. COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS

Nuestros hallazgos no son comparables con estudios previos, ya que en la bibliografía aún no se han reportado resultados del riesgo de demencia asociado a los nuevos criterios DSM-5 de DCL.

4. FORTALEZAS Y LIMITACIONES.

Entre las fortalezas del Trabajo, destacamos el gran tamaño muestral, representativo de una población de una ciudad de España, que incluye, además, personas institucionalizadas, como ya se ha comentado anteriormente, y el tiempo de seguimiento: 4,5 años.

Entre las limitaciones del Trabajo, destacamos las relacionadas con la tasa de respuesta⁽¹⁵⁾ y la ausencia de los factores de riesgo de demencia no controlados como el Apoε-4⁽⁴⁷⁾, que podrían influir en los resultados reportados. Por otra parte, no disponemos de información sobre las causas específicas de muerte.

CONCLUSIONES

Tras la presentación de los resultados del presente Trabajo y la discusión de los mismos, es posible establecer las siguientes conclusiones:

En apoyo de la hipótesis general, el Trabajo ha permitido cuantificar el riesgo que supone el DCL, con la aplicación de los nuevos criterios DSM-5, para desarrollar demencia global en una muestra representativa de la población mayor de 55 años de la ciudad de Zaragoza, lo que resulta de utilidad para identificar aquellas personas con mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad a fin de optimizar los recursos disponibles en la actualidad.

En apoyo a las hipótesis específicas, hemos observado que el riesgo de demencia global es 2,5 veces mayor en los sujetos con DCL en comparación con aquellos cognitivamente intactos.

Además, estimamos que el 5% de los casos de demencia observados durante los 4,5 años de seguimiento son atribuibles al DCL, y podrían ser evitados si elimináramos la exposición al mismo.

LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

Los resultados obtenidos en el presente Trabajo abren la vía del estudio específico del DCL, con los nuevos criterios DSM-5, y el riesgo de demencia específico para subtipos como Alzheimer o vascular. Así, como la comparación del riesgo de DCL con otros criterios ampliamente utilizados como los de Petersen o Winblad.

BIBLIOGRAFIA

- 1.** American Psychiatric Association. *DSM-5. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. 5^a ed.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014.
- 2.** Lobo A. *Manual de Psiquiatría General.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2013.
- 3.** Kral VA. *Neuro-psychiatric observations in an old peoples home; studies of memory dysfunction in senescence.* J Gerontology 1958;13(2):169-76
- 4.** Kral VA. *Senescent forgetfulness: benign and malignant.* Can Med Assoc J 1962;86(6):257-60
- 5.** Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. *Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome.* Arch Neurol, 56 (1999), pp. 303-308
- 6.** Mitchell AJ, Shukla D, Ajumal HA, Stubbs B, Tahir TA. *The Mini-Mental State Examination as a diagnostic and screening test for delirium: systematic review and meta-analysis.* Gen Hosp Psychiatry. 2014 Nov-Dec;36(6):627-33
- 7.** Ismail Z, Rajji TK, Shulman KI. *Brief cognitive screening instruments: an update.* Int J Geriatric Psychiatry. 2010 Feb;25(2):111-20
- 8.** Limongi F, Siviero P, Noale M, Gesmundo A, Crepaldi G, Maggi S. *Prevalence and conversion to dementia of Mild Cognitive Impairment in an elderly Italian population.* Dementia Registry Study Group.. Aging Clin Exp Res. 2017 Mar 28
- 9.** Farré M, Haro JM, Kostov B, Alvira C, Risco E, Miguel S et al. *Direct and indirect costs and resource use in dementia care: A cross-sectional study in patients living at home.* Int J Nurs Stud. 2015; doi: 10.1016/j.ijnurstu.2015.10.012
- 10.** Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. *Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies.* Acta Psychiatry Scand 2009;119(4):252-265.
- 11.** Sachdev PS, Lipnicki DM, Kochan NA, Crawford JD, Thalamuthu A, Andrews G et al. *Cohort Studies of Memory in an International Consortium (COSMIC). The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Diverse Geographical and Ethnocultural Regions: The COSMIC Collaboration.* PLoS One. 2015 Nov 5;10(11):e0142388. doi: 10.1371/journal.pone.0142388
- 12.** Ganguli M, Chang CC, Snitz BE, et al: *Prevalence of mild cognitive impairment by multiple classifications: The Monongahela-Youghiogheny Healthy Aging Team (MYHAT) project.* Am J Geriatr Psychiatry 2010;18(8):674-683

- 13.** Ward A, Tardiff S, Dye C, et al: *Rate of conversion from prodromal Alzheimer's disease to Alzheimer's dementia: a systematic review of the literature*. *Dement Geriatric Cogn Dis Extra* 2013;3(1):320-332
- 14.** Marcos G, Santabarbara J, Lopez-Anton R, et al. *Conversion to dementia in mild cognitive impairment diagnosed with DSM-5 criteria and with Petersen's criteria*. *Acta Psychiatry Scand* 2015; "in press".
- 15.** Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, De-la-Cámarra C, Ventura T, et al. *The ZARADEMP Project on the incidence, prevalence and risk factors of dementia (and depression) in the elderly community: II. Methods and first results*. *Eur J Psychiatr*. 2005; 19(1): p. 40-54.
- 16.** Lobo A, Saz P, Marcos G. *The Zaragoza Study: Dementia and depression in the elderly community*. Barcelona: Masson Salvat; 1997.
- 17.** Instituto Nacional de Estadística. *Población residente en España por fecha, sexo y edad. Series detalladas desde 2002*. [Online].; 2016 [cited 2016 August 26]. Available from: <http://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=9663&L=0>.
- 18.** IAEST. Instituto Aragonés de Estadística. *Censo de Población y Viviendas 2001. Datos avance de la población censal de Aragón*. Zaragoza: IAEST Gobierno de Aragón; 2002.
- 19.** Launer LJ, Brayne C, Dartigues JF, Hofman A. *European studies on the incidence of dementing diseases. A Report of the EURODEM Research Group*. *Neuroepidemiology*. 1992; 211(suppl 1): p. 1-22.
- 20.** Lobo A, Escolar V, Ezquerra J, Seva Díaz A. "El Mini-Examen Cognoscitivo" Un test sencillo, práctico, para detectar alteraciones intelectuales en pacientes psiquiátricos. *Revista de Psiquiatría y Psicología Médica*. 1980 Jan; 14(5): p. 39-57.
- 21.** Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. *Multi-Infarct Dementia: a Cause of Mental Deterioration in the Elderly*. *Lancet*. 1974;304(7874):207-9.
- 22.** Folstein MF, Folstein SE, R MP. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. 1975; 12:189-98. *J Psychiatry Res*. 1975 Nov; 12(3): p. 189-98.
- 23.** Copeland JR, Dewey ME, Griffiths-Jones HM. A computerized psychiatric diagnostic system and case nomenclature for elderly subjects: GMS and AGECAT. *Psychol Med*. 1986;16(1986):89-99.
- 24.** Saz P, Dia JL, De-la-Cámarra 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*. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 1996 Aug; 11(8): p. 721-8.
- 25.** Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, De-la-Cámarra C, Ventura T, et al. *Revalidation and standardization of the cognition mini-exam (first Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the general geriatric population*. *Med Clin (Barc)*. 1999 Jun; 112(20): p. 767-74.

- 26.** Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc.* 1983 Dec; 31(12): p. 721-7.
- 27.** Alvarez Solar M, de Alaiz Rojo A, Brun Gurpegui E, Cabañeros Vicente J, Calzón Frechoso M, Cosío Rodríguez I, et al. Functional capacity of patients over 65 according to the Katz index. *Reliability of the method. Aten Primaria.* 1992;10(6):812–6.
- 28.** Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969 Autumn; 9(3): p. 179-86.
- 29.** Cox DR. Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology).* 1972 Mar; 34(2): p. 187-220.
- 30.** Schoenfeld D. Partial Residuals for The Proportional Hazards Regression Model. *Biometrika.* 1982 Apr; 69(1): p. 239-41.
- 31.** Royston P. Explained variation for survival model. *The Stata Journal.* 2006; 6(1): p. 83-96.
- 32.** Rockhill B, Newman B, Weinberg C. Use and misuse of population attributable fractions. *Am J Public Health.* 1998 Jan; 88(1): p. 15-9.
- 33.** Daly LE. Confidence limits made easy: interval estimation using a substitution method. *Am J Epidemiol.* 1998 Apr; 147(8): p. 783-90.
- 34.** Ritchie K, Carrière I, Su L, O'Brien JT, Lovestone S, Wells K, Ritchie CW. The midlife cognitive profiles of adults at high risk of late-onset Alzheimer's disease: The PREVENT study. *Alzheimers Dement.* 2017 Mar 29.
- 35.** Bubu OM, Brannick M, Mortimer J, Umasabor-Bubu O, Sebastião YV, Wen Y et al. Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep.* 2017 Jan 1;40(1)
- 36.** Bubu OM, Brannick M, Mortimer J, Umasabor-Bubu O, Sebastião YV, Wen Y et al. Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep.* 2017 Jan 1;40(1)
- 37.** Skoog J, Backman K, Ribbe M, Falk H, Gudmundsson P, Thorvaldsson V et al. A Longitudinal Study of the Mini-Mental State Examination in Late Nonagenarians and Its Relationship with Dementia, Mortality, and Education. *J Am Geriatr Soc.* 2017 Mar 21
- 38.** Sutherland GT, Lim J, Srikanth V, Bruce DG. Epidemiological Approaches to Understanding the Link Between Type 2 Diabetes and Dementia. *J Alzheimers Dis.* 2017 Mar 29.
- 39.** Cerasuolo JO, Cipriano LE, Sposato LA, Kapral MK, Fang J, Gill SS, Hackam DG, Hachinski V. Population-based stroke and dementia incidence trends: Age and sex variations. *Alzheimers Dement.* 2017 Mar 28
- 40.** Dearborn JL, Zhang Y, Qiao Y, Suri MF, Liu L, Gottesman RF, Rawlings AM, Mosley TH, Alonso A, Knopman DS, Guallar E, Wasserman BA. Intracranial atherosclerosis and dementia: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Neurology.* 2017 Mar 22

- 41.** Lyall DM, Celis-Morales CA, Anderson J, Gill JM, Mackay DF, McIntosh AM et al. Associations between single and multiple cardiometabolic diseases and cognitive abilities in 474 129 UK Biobank participants. *Eur Heart J.* 2017 Feb 21;38(8):577-583
- 42.** Walker KA, Power MC, Gottesman RF. Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: a Review. *Curr Hypertens Rep.* 2017 Mar;19(3):24
- 43.** Hersi M, Irvine B, Gupta P, Gomes J, Birkett N, Krewski D. Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: a systematic review of the evidence. *Neurotoxicology.* 2017 Mar 28
- 44.** Williams JW, Plassman BL, Burke J, Benjamin S. Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2010 Apr;(193):1-727.
- 45.** Lipnicki DM, Crawford JD, Dutta R, Thalamuthu A, Kochan NA, Andrews G et al. Age-related cognitive decline and associations with sex, education and apolipoprotein E genotype across ethnocultural groups and geographic regions: a collaborative cohort study. *Cohort Studies of Memory in an International Consortium (COSMIC).* *PLoS Med.* 2017 Mar 21;14(3):e1002261
- 46.** Aguilar-Navarro SG, Mimenza-Alvarado AJ, Ávila-Funes JA, Juárez-Cedillo T, Bernal-López C, Hernández-Favela CG. Clinical and Demographic Predictors of Conversion to Dementia in Mexican Elderly with Mild Cognitive Impairment. *Rev Invest Clin.* 2017 Jan-Feb;69(1):33-39
- 47.** Qian J, Wolters FJ, Beiser A, Haan M, Ikram MA, Karlawish J et al. APOE-related risk of mild cognitive impairment and dementia for prevention trials: An analysis of four cohorts. *PLoS Med.* 2017 Mar 21;14(3)
- 48.** Van Bussel EF, Richard E, Arts DL, Nooyens AC, Coloma PM, de Waal MW et al. Dementia incidence trend over 1992-2014 in the Netherlands: Analysis of primary care data.. *PLoS Med.* 2017 Mar 7;14(3):e1002235
- 49.** Brodaty H, Heffernan M, Kochan NA, Draper B, Trollor JN, Reppermund S et al. Mild cognitive impairment in a community sample: the Sydney Memory and Ageing Study. *Alzheimers Dement.* 2013 May;9(3):310-317.e1
- 50.** Gabryelewicz T, Styczynska M, Luczywek E, Barczak A, Pfeffer A, Androsiuk W et al. The rate of conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of depression. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007 Jun;22(6):563-7.
- 51.** Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G-C, Wu Y. *Informe Mundial sobre el Alzheimer 2015. Alzheimer's Disease International*
- 52.** Ward A, Tardiff S, Dye C, Arrighi HM. Rate of conversion from prodromal Alzheimer's disease to Alzheimer's dementia: a systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2013;3:320–332.

